

**PROGRÈS DANS LA SYNTHÈSE TOTALE  
ÉNANTIOSÉLECTIVE DE L'ALDOSTÉRONE PAR LA  
RÉACTION DE DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE**

**par**

**SÉBASTIEN LALIBERTÉ**

**mémoire présenté au Département de chimie  
en vue de l'obtention de la maîtrise ès sciences (M.Sc.)**

**FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE**

**Sherbrooke, Québec, Canada, mai 1999**

Le 27 Août 1999, le jury suivant a accepté ce mémoire dans sa version finale.  
date

Président-rapporteur: M. Claude Spino  
Département de chimie

Membre: M. Jean Lessard  
Département de chimie

Membre: M. Pierre Deslongchamps  
Institut de pharmacologie de Sherbrooke

## SOMMAIRE

Ce mémoire décrit, dans un premier temps, la synthèse d'un stéroïde de stéréochimie *trans-anti-trans-anti-trans* (TATAT) obtenu par réaction de Diels-Alder transannulaire d'un bicycloheptadécatriène *trans-cis-cis* (TCC) et la fonctionnalisation de celui-ci en vue d'obtenir l'aldostérone. Les différentes approches étudiées en vue de l'obtention du macrocycle bicyclique sont décrites ainsi qu'une version énantiosélective permettant d'obtenir ce dernier optiquement pur.

## REMERCIEMENTS

En premier lieu, je désire remercier le professeur Pierre Deslongchamps pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ma maîtrise dans ses laboratoires. Sa façon peu ordinaire de nous faire découvrir la chimie et la liberté qu'il m'a accordée m'ont permis grandement de développer mes aptitudes de chercheur et ma confiance personnelle.

J'aimerais aussi remercier Normand Pothier pour la RMN, Gaston Boulay pour la spectrométrie de masse, Marc Drouin pour la cristallographie rayon-X et Marie-Marthe Leroux pour sa grande disponibilité, sa patience et son attention.

Une attention particulière pour l'ensemble des confrères de travail, plus particulièrement Michel Couturier, Guillaume Bélanger et Yves Chantigny pour les discussions fort constructives.

En terminant, j'aimerais remercier ma famille qui m'a toujours encouragé au cours de mes études.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	ii
REMERCIEMENTS.....	iii
TABLE DES MATIÈRES.....	iv
LISTE DES SCHÉMAS.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xi
 INTRODUCTION.....	 1
0.1 HISTORIQUE.....	1
0.2 LA CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER.....	4
0.3 DESCRIPTION DU PROJET.....	6
 CHAPITRE 1      ÉTUDE DE LA SYNTHÈSE DE STÉROÏDES DE STÉRÉOCHIMIE <i>TRANS-ANTI-TRANS-ANTI-TRANS</i> .....	 7
1.1 RÉTROSYNTHÈSE.....	7
1.2 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE .....	7
1.3 SYNTHÈSE DU DIÈNE.....	9
1.4 SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE TCC.....	12
1.5 MACROCYCLISATION ET CYCLOADDITION.....	12
1.6 FONCTIONNALISATION.....	18

CHAPITRE 2	ÉTUDE DE LA SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE STÉROÏDES DE STÉRÉOCHIMIE <i>TRANS-ANTI-TRANS-ANTI-TRANS</i> .....	26
2.1	RÉTROSYNTHÈSE.....	26
2.2	SYNTHÈSE DE L'AUXILIAIRE CHIRAL.....	27
2.3	SYNTHÈSE DU DIÈNE CHIRAL.....	31
2.4	SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE.....	34
2.5	SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE TCC.....	34
2.6	MACROCYCLISATION ET CYCLOADDITION.....	37
CHAPITRE 3	ÉTUDE DU COUPLAGE PAR RÉACTION D'ALDOL.....	39
3.1	RÉTROSYNTHÈSE.....	39
3.2	SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE.....	39
3.3	COUPLAGE.....	43
CHAPITRE 4	ÉTUDE DU DITHIANE COMME AGENT DE COUPLAGE.....	45
4.1	RÉTROSYNTHÈSE.....	45
4.2	SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE.....	45
4.3	SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE TCC.....	49
4.4	MACROCYCLISATION ET CYCLOADDITION.....	53
4.5	TRAVAUX FUTURS.....	55
CONCLUSION.....		60

PARTIE EXPÉRIMENTALE CHAPITRE 1.....	61
REMARQUES GÉNÉRALES.....	61
MODE OPÉRATOIRE.....	64
FONCTONNALISATION DU STÉROÏDE.....	64
PARTIE EXPÉRIMENTALE CHAPITRE 2.....	66
MODE OPÉRATOIRE.....	66
SYNTHÈSE DE L'AUXILIAIRE CHIRAL.....	66
SYNTHÈSE DU DIÈNE CHIRAL.....	72
COUPLAGE.....	83
MACROCYCLISATION ET DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE.....	87
PARTIE EXPÉRIMENTALE CHAPITRE 3.....	89
MODE OPÉRATOIRE.....	89
SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE MONOESTER.....	89
PARTIE EXPÉRIMENTALE CHAPITRE 4.....	99
MODE OPÉRATOIRE.....	99
SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE.....	99
COUPLAGE.....	101
MACROCYCLISATION.....	108
ANNEXES.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	165

**LISTE DES SCHÉMAS**

SCHÉMA 1.....	8
SCHÉMA 2.....	10
SCHÉMA 3 .....	11
SCHÉMA 4.....	13
SCHÉMA 5.....	14
SCHÉMA 6 .....	19
SCHÉMA 7 .....	21
SCHÉMA 8.....	22
SCHÉMA 9 .....	23
SCHÉMA 10 .....	24
SCHÉMA 11 .....	25
SCHÉMA 12.....	27
SCHÉMA 13.....	29
SCHÉMA 14.....	30
SCHÉMA 15.....	32
SCHÉMA 16.....	33
SCHÉMA 17.....	35
SCHÉMA 18.....	36
SCHÉMA 19.....	38
SCHÉMA 20.....	40
SCHÉMA 21.....	41
SCHÉMA 22.....	42
SCHÉMA 23 .....	42
SCHÉMA 24.....	43
SCHÉMA 25.....	44
SCHÉMA 26.....	46



SCHÉMA 27.....	47
SCHÉMA 28 .....	48
SCHÉMA 29.....	50
SCHÉMA 30.....	52
SCHÉMA 31.....	54
SCHÉMA 32.....	56
SCHÉMA 33.....	57
SCHÉMA 34.....	58
SCHÉMA 35.....	59

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Essais pour la réaction de Diels-Alder.....	17
Tableau 2.	Essais de réduction de la cétone <b>53</b> .....	30
Tableau 3.	Formation du dithiane.....	48
Tableau 4.	Oxydation de la chlorohydrine.....	51
Tableau 5.	Méthodes de préparation des solvants anhydres utilisés.....	61
Tableau 6.	Abréviations utilisées pour déterminer les multiplicités.....	63

## LISTE DES FIGURES

Figure 1.	L'aldostérone.....	1
Figure 2.	Numérotation des stéroïdes.....	2
Figure 3.	Synthèses précédentes.....	3
Figure 4.	Résolution enzymatique.....	3
Figure 5.	Différent types de Diels-Alder.....	5
Figure 6.	Structure par diffraction des rayons-X du macrocycle <b>29</b> démontrant clairement la jonction de cycle <i>cis</i> .....	15
Figure 7.	Structure par diffraction des rayons-X du tétracycle <b>30</b> démontrant clairement la stéréochimie <i>trans-syn-cis-anti-trans</i> .....	15
Figure 8.	Base chirale.....	23

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
Ac	CH <sub>3</sub> CO-
APTS	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Å	Angström
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
BSA	Bis(triméthylsilyl)acétamide
Bu	Butyle
n-BuLi	n-Butyllithium
<sup>13</sup> C	Carbone treize
°C	Degré Celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
DATA	Diels-Alder transannulaire
DEAD	Diéthylazodicarboxylate
DIPEA	Diisopropyléthylamine
DHP	3,4-Dihydro-2H-pyrane
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
E	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
éq	Équivalent
Et	Éthyle
g	Gramme
h	Heure
<sup>1</sup> H	Proton
HCA	Hexachloroacétone

Hz	Hertz
IR	Infrarouge
J	Joule
L	Litre
M	Molaire
M+	Ion moléculaire
Me	Méthyle
mg	Milligramme
μg	Microgramme
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mmol	Millimole
μmol	Micromole
MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle
m.s.	Piège moléculaire
NMO	Oxyde de N-méthylmorpholine
<i>p</i>	<i>Para</i>
ppm	Partie par million
PPTS	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rf	Rapport frontal de migration
SM	Spectre de masse
t	<i>Tert</i>
TAT	<i>Trans-anti-trans</i>
TATAT	<i>Trans-anti-trans-anti-trans</i>
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle

TBDMSCl

Chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle

TCC

*Trans-cis-cis*

TFA

Acide trifluoroacétique

THF

Tétrahydrofurane

THP

Tétrahydropyranyle

TIPS

Triisopropylsilyle

TIPSOTf

Trifluorométhanesulfonate de  
triisopropylsilyle

TsOH

Acide *para*-toluènesulfonique

TPAP

Tétrapropylammonium perruthénate (VII)

TSCAT

*Trans-syn-cis-anti-trans*

## INTRODUCTION

### 0.1 HISTORIQUE

En 1952, Simpson et Tait ont isolé des glandes surrénales de mammifères 1 mg d'un matériel amorphe avec une activité élevée en rétention de sodium (1). En 1953, la cristallisation de ce stéroïde fut réussie par Reichstein (2), mais il faudra attendre 1954 avant que ne soit élucidée la structure de l'aldostérone 2 (3). Un équilibre existe entre les formes aldéhyde 1, hémiacétal 2 et cétal 3, mais la forme 3 prédomine par sa stabilité.

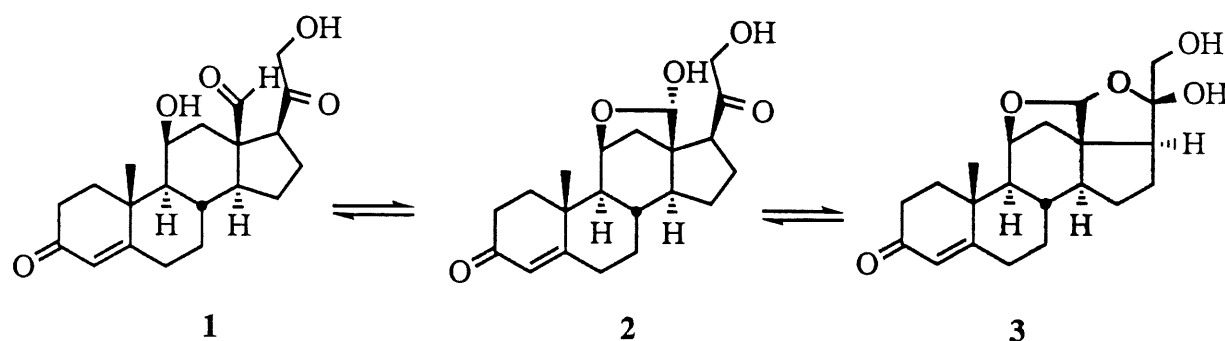


Figure 1: L'aldostérone

L'aldostérone est le minéralocorticoïde naturel le plus puissant. Il joue un rôle important pour l'organisme en régularisant la composition en électrolyte des liquides du corps par la rétention du sodium et l'excrétion du potassium par les reins. De façon indirecte, ce minéralocorticoïde stimule la synthèse de protéines telle que l'ATPase qui, à son tour, permet la réabsorption du sodium contre son gradient de concentration. Puisque le sodium agit sur la pression osmotique, il influence directement le volume extracellulaire. Ainsi, une forte concentration de

sodium provoque une rétention d'eau et une augmentation du volume sanguin occasionnant ainsi une élévation de la pression artérielle. L'aldostérone joue donc un rôle crucial dans la régularisation de la pression artérielle. Plusieurs désordres physiologiques sont attribués à soit un excès, soit une carence en aldostérone, entre autres: oedème, crise cardiaque, hypertension, cirrhose du foie, hypotension, déshydratation et carence en sodium (4).

La structure hexacyclique et les huit centres stéréogéniques de l'aldostérone en font le stéroïde le plus complexe retrouvé chez les mammifères. Cette hormone présente la singularité d'avoir un méthyle angulaire (C-18) sous forme oxydée (figure 2). Cet aldéhyde représente la difficulté majeure d'accès à l'aldostérone à partir des matières premières habituelles des hémisynthèses de stéroïdes. En effet, à l'époque de la découverte de l'aldostérone, aucune méthode n'existait afin de fonctionnaliser cette position.

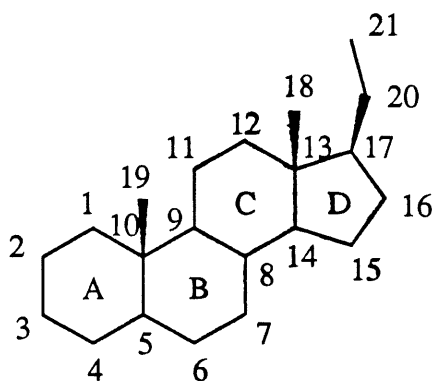


Figure 2: Numérotation des stéroïdes



Sa grande complexité fait de l'aldostérone une cible de choix pour le chimiste organicien. Cinq synthèses racémiques furent initialement développées (5), quatre faisant intervenir la cétone de Sarrett **4** et l'autre l'hydrochrysène **5** (figure 3). Une seule synthèse totale énantiosélective est rapportée à ce jour (6) et elle fait intervenir une résolution enzymatique en fin de synthèse (figure 4). L'isomère *d* est oxydé alors que le l'isomère *l* ne réagit pas.

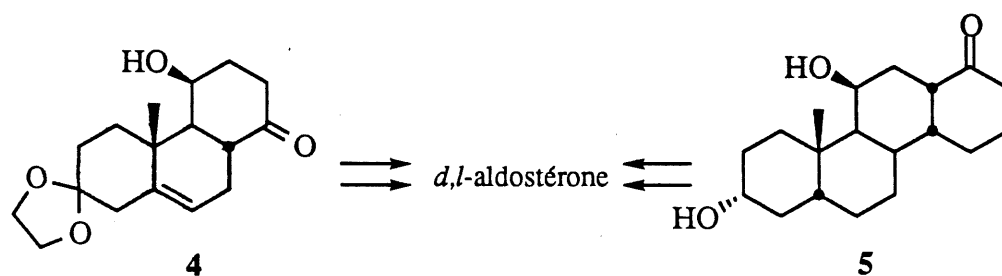


Figure 3: Synthèses précédentes

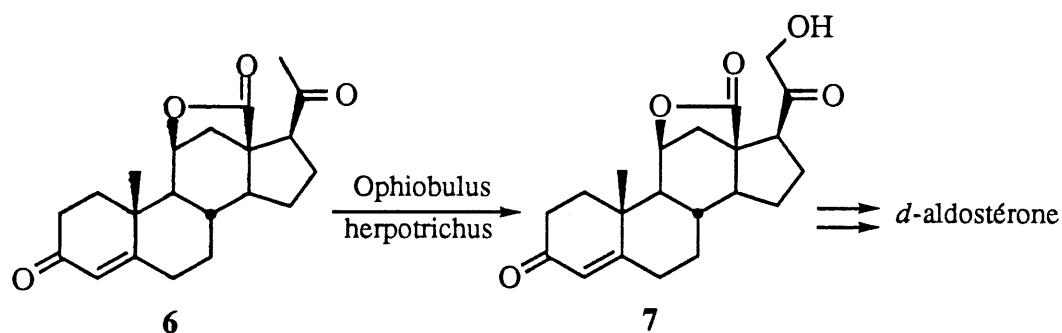


Figure 4: Résolution enzymatique

## 0.2 LA CYCLOADDITION DE DIELS-ALDER

La cycloaddition de Diels-Alder est une réaction très utile en synthèse organique comme en font foi les innombrables publications à son sujet (7,8). Sa popularité vient du fait qu'elle permet de créer deux nouveaux liens carbone-carbone et jusqu'à quatre centres asymétriques. La réaction peut être intermoléculaire, intramoléculaire (type 1) ou transannulaire (intramoléculaire type 2) (figure 5). Cette dernière version, qui place le diène et le diénophile dans un même cycle, impose une restriction conformationnelle à l'approche des deux réactants. Ceci limite les conformations possibles à l'état de transition et permet d'obtenir un bon contrôle régio-, chimio- et stéréosélectif en plus de réduire l'énergie d'activation de la réaction. En plus d'offrir un contrôle sur la stéréosélectivité, la réaction de Diels-Alder transannulaire (DATA) permet, selon la géométrie du triène, la formation de tous les adduits tricycliques possibles à l'exception de l'isomère *trans-anti-trans* (TAT) (9). Ceci vient du fait que les formes *trans*-décalines de part et d'autre du cycle B rendent impossible la conformation bateau nécessaire à l'état de transition de la cycloaddition.

Les études réalisées dans notre laboratoire (10) sur les macrocycles triéniques de géométrie *trans-cis-cis* (TCC) à quatorze membres ont démontré que lorsque ceux-ci sont soumis à des conditions favorables à la réaction de Diels-Alder un adduit tricyclique de stéréochimie *trans-syn-cis* (TSC) est produit. Il a également été décrit que si une cétone est présente en position C-11, l'épimérisation du centre C-9 adjacent est possible et produit alors le tricycle thermodynamiquement le plus stable de stéréochimie *trans-anti-trans* (TAT) (10).

Tel que décrit plus haut, l'aldostérone possède un squelette stéroïdien qui pourrait être atteint via un stéroïde de géométrie *trans-anti-trans-anti-trans* (TATAT)

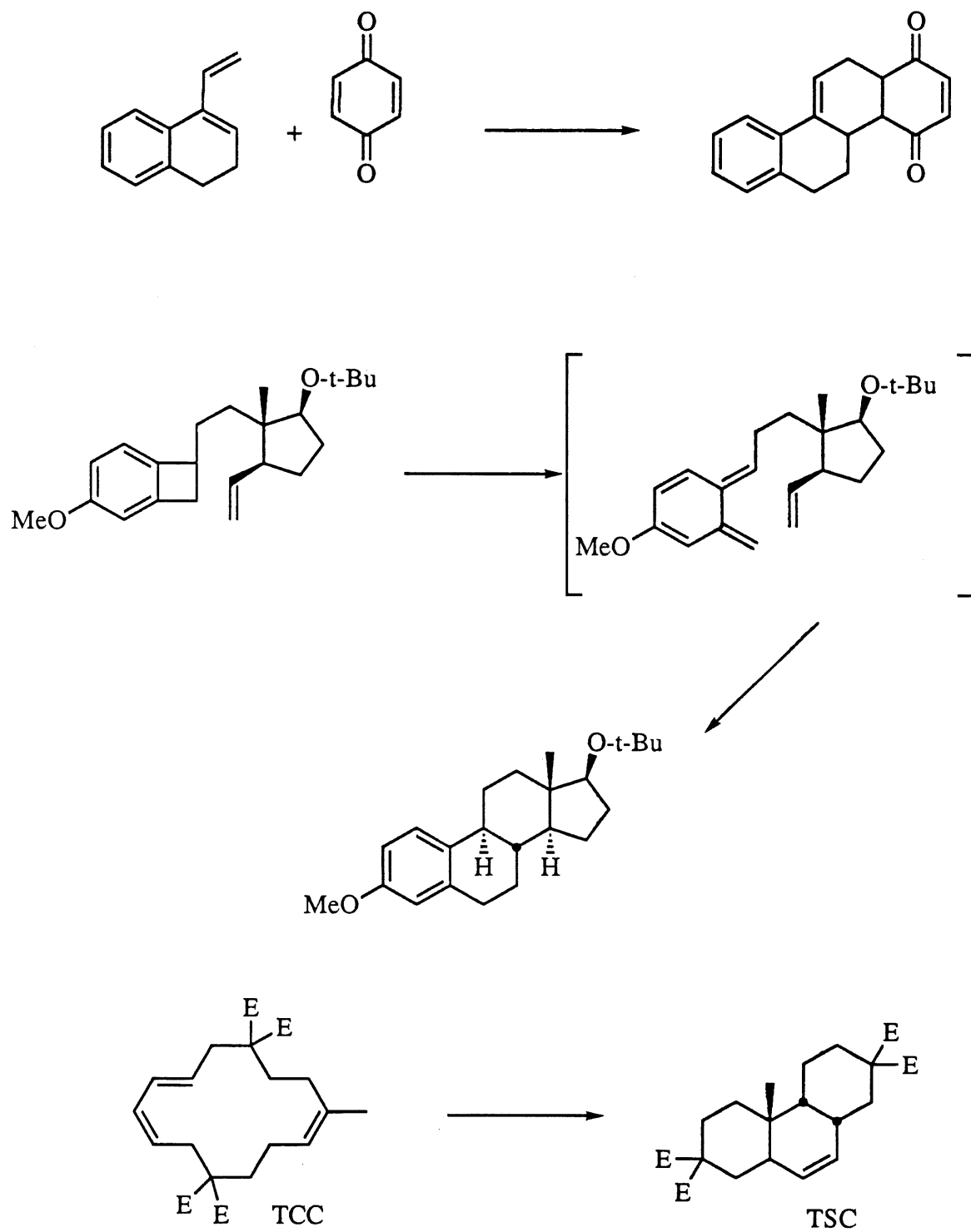


Figure 5 : Différents types de Diels-Alder

### 0.3 DESCRIPTION DU PROJET

Les travaux de Couturier dans nos laboratoires ont démontré qu'il était possible d'obtenir un squelette stéroïdien de stéréochimie analogue à celle de l'aldostérone à l'aide d'un bicycloheptadecatriène[12.3.0] adéquatement fonctionnalisé via une réaction de Diels-Alder transannulaire (DATA) (11). La réaction de DATA sur **29** (schéma 1) a donné de mauvais rendements et la transformation du malonate en cétone en position C-3 présentait également un problème, les rendements rapportés par Couturier étant de 35-45%. De plus, pour parvenir à l'aldostérone, nous nous devons d'introduire une double liaison en position C-4(5).

D'autre part, comme la cible est l'aldostérone optiquement active, il fallait trouver une façon d'introduire la chiralité qui permettrait de contrôler tous les centres stéréogéniques de la molécule. Le but du projet est donc de résoudre les quatre problèmes ci-haut mentionnés et d'obtenir l'aldostérone optiquement pure.

## CHAPITRE 1

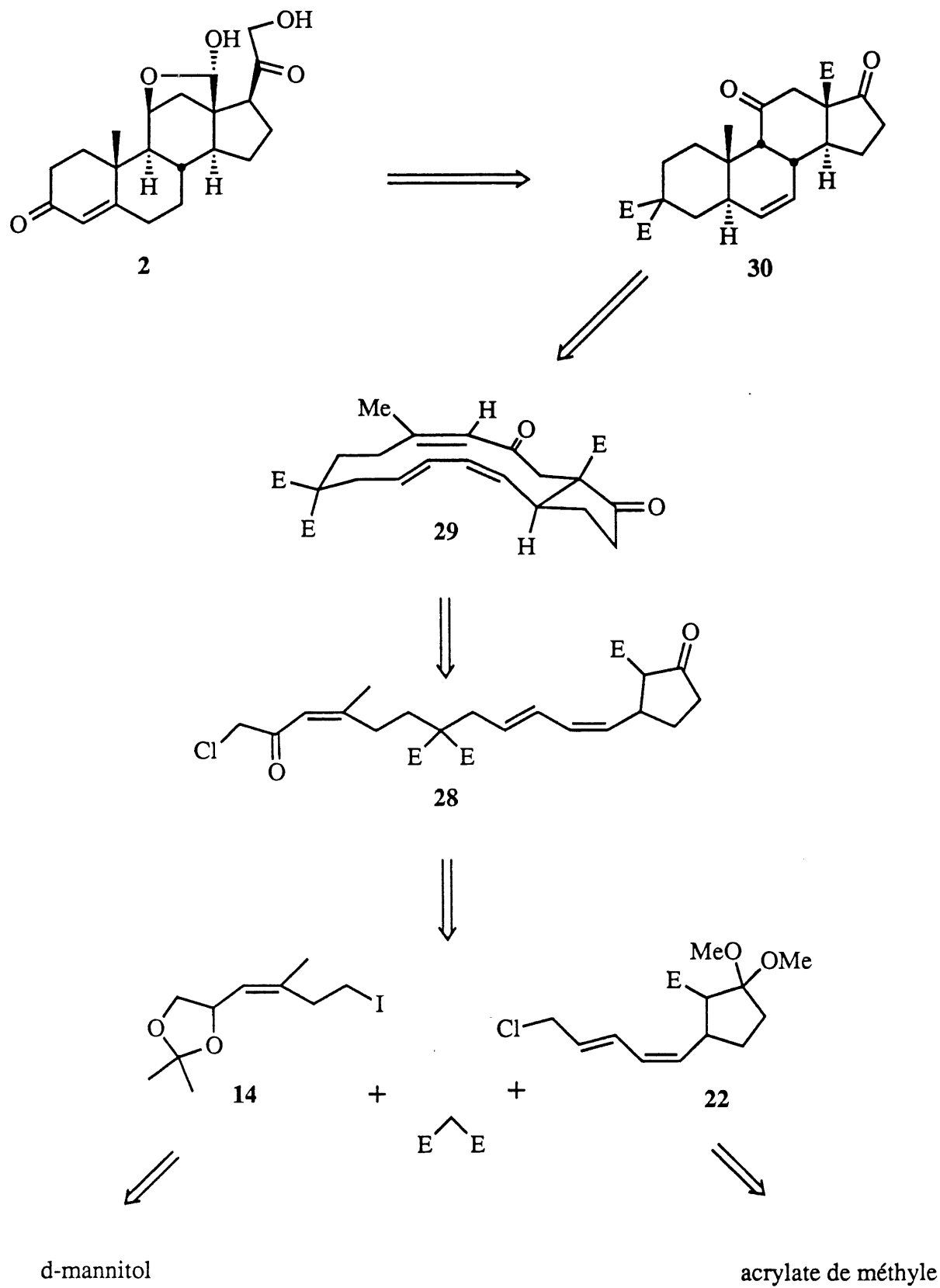
### ÉTUDE DE LA SYNTHÈSE DE STÉROÏDES DE STÉRÉOCHIMIE *TRANS-ANTI-TRANS-ANTI-TRANS*

#### 1.1 RÉTROSYNTHÈSE

La rétrosynthèse (schéma 1) est basée principalement sur les travaux effectués dans nos laboratoires, en particulier ceux de Couturier (11). En effet, Couturier a déjà effectué la synthèse de l'intermédiaire très avancé **40** (schéma 8). Les travaux de ce dernier ont dû être repris afin d'améliorer le rendement de certaines étapes (entre autres la réaction de Diels-Alder transannulaire) et d'éventuellement compléter la synthèse de l'aldostérone. Cette dernière pourrait être obtenue, après fonctionnalisation adéquate, à partir du tétracycle **30** qui lui pourrait provenir, via une réaction de DATA, du macrocycle **29**. Le macrocycle serait obtenu par la macrocyclisation du composé **28** qui proviendrait, après transformations de groupements fonctionnels, du couplage du diénophile **14** et du diène **22** avec le diméthylmalonate comme connecteur. La synthèse du diénophile pourrait débiter avec le *d*-mannitol et celle du diène avec l'acrylate de méthyle.

#### 1.2 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

Au début du projet, une quantité appréciable des produits **13** (schéma 2) et **21** (schéma 3) était disponible dans le laboratoire, fruit du travail de Couturier et Caillé. Voici une description sommaire de leur préparation et de leur utilisation. La synthèse du diénophile débute par la protection du *d*-mannitol dans l'acétone en présence de chlorure de zinc (12). Le diol ainsi obtenu a subi un clivage oxydatif sous l'effet du tétraacétate de plomb pour



donner l'aldéhyde **8** dans un rendement de 40% pour les deux étapes. La préparation du phosphorane **9** fut exécutée selon une procédure connue (13) qui consiste à chauffer l' $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butyrolactone et la triphénylphosphine dans le tétrahydrofurane à reflux. Ce protocole permet d'isoler 38% du produit escompté.

Les produits **8** et **9** furent réagis dans le tétrahydrofurane pour donner l'oléfine **10** à 89% sans que ne soit détecté l'isomère *cis*. Une séquence de trois étapes impliquant la réduction partielle de la lactone **10** au lactol, l'acétylation de l'hydroxyaldéhyde correspondant puis la réduction au borohydrure de sodium fut ensuite utilisée pour obtenir l'alcool allylique **11**. Les trois transformations furent effectuées successivement sans purification. La transformation de l'alcool en groupement partant fut accomplie selon le protocole de Meyers (14) pour générer le chlorure allylique **12**. Le traitement de ce dernier avec l'hydrure de lithium et d'aluminium permit d'isoler le diénophile **13** dans un rendement variant entre 76 et 97%. L'alcool fut ensuite transformé en iodure selon la procédure standard de Mitsunobu, rendant ainsi possible l'introduction du connecteur malonate. L'anion du diméthylmalonate fut donc généré à l'aide de l'hydrure de sodium à 0°C et l'addition de l'iodure **14** produisit le composé **15** dans un rendement de 92%.

### 1.3 SYNTHÈSE DU DIÈNE

La cyclopentanone **16** (schéma 3) fut synthétisée en deux étapes. Tout d'abord en effectuant la dimérisation de l'acrylate de méthyle en présence de palladium et d'hydrure de bore et de lithium, puis en ajoutant le composé obtenu à un mélange de tétravinylétain, de méthyllithium et de cyanure de cuivre (15). La cétone **16** fut isolée avec 73% de rendement. Cette dernière fut protégée sous forme de diméthylacétal en milieu acide dans le méthanol et le triméthylorthoformate. L'oléfine **17** fut ensuite ozonolysée et traitée dans des conditions réductrices pour donner l'aldéhyde **18** dans un rendement de 92%. Une réaction de Wittig fut effectuée à l'aide du phosphorane triphényliodométhylène suivant la procédure de Stork (16) pour générer l'iodure vinylique **19** dans un rendement de 85% mais avec un ratio

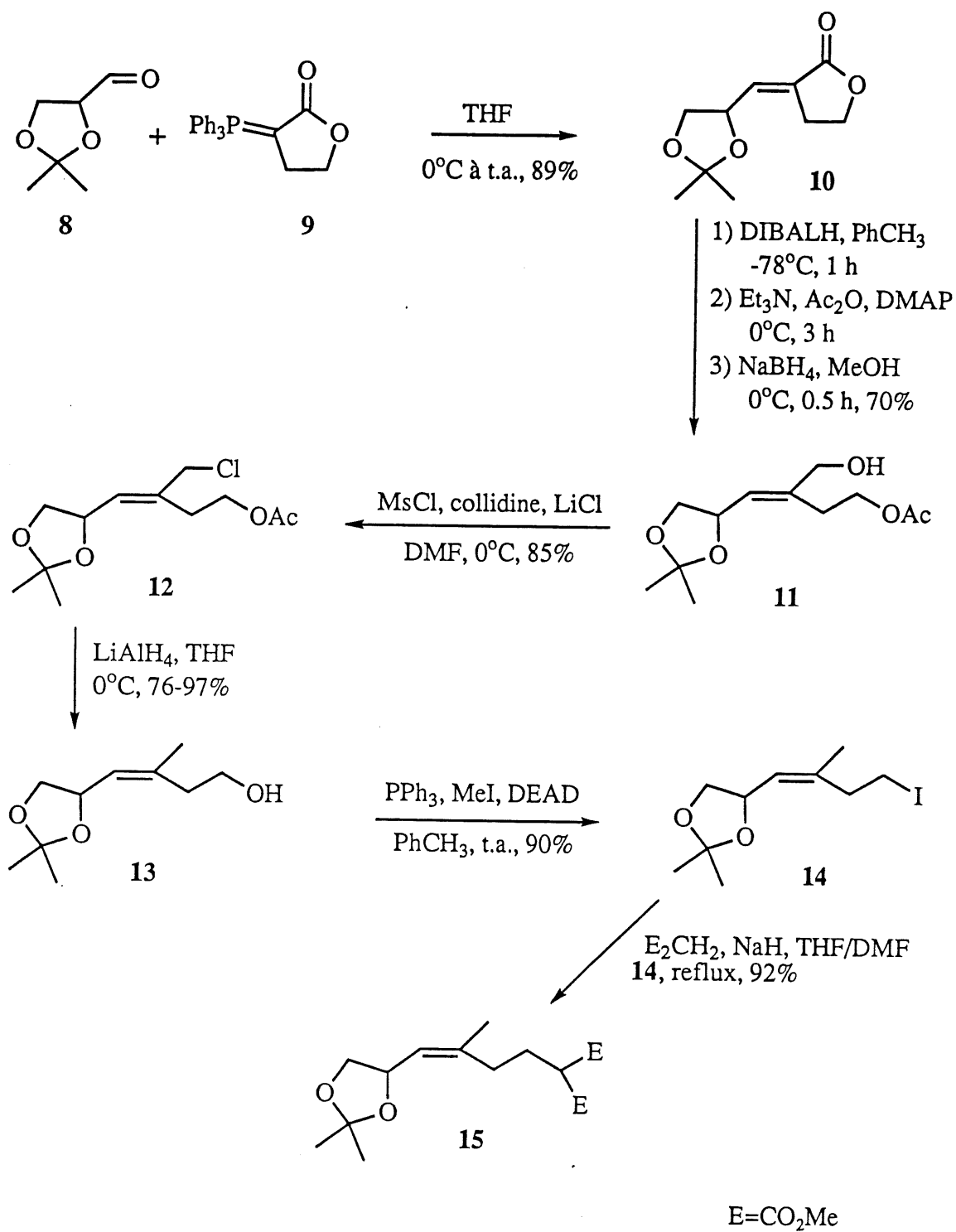


SCHÉMA 2



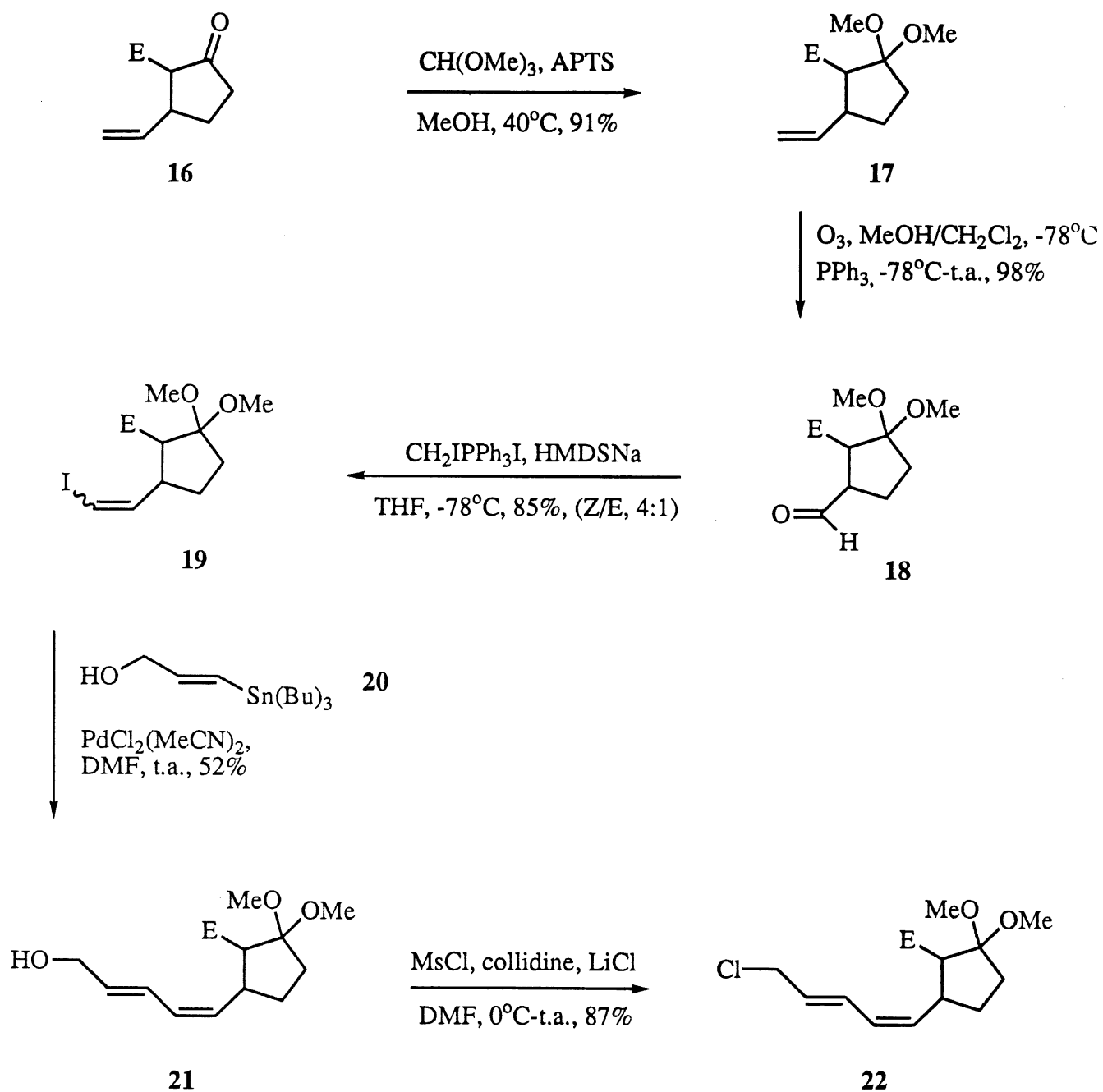


SCHÉMA 3

4:1 en faveur de l'isomère Z désiré. Un couplage de Stille entre le mélange du composé **19** et le (Z)-3-tributylstannyl-2-propenol (**17**) fut ensuite utilisé pour donner, après chromatographie, 52% du diène E,Z pur. Les conditions de Meyers (**14**) furent ensuite utilisées pour produire le chlorure allylique **22** prêt à être couplé au diénophile.

## 1.4 SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE TCC

L'anion du diénophile **15** fut fait à la température ambiante à l'aide de l'hydruure de sodium dans un mélange de tétrahydrofurane et diméthylformamide. Une solution du chlorure **22** dans le tétrahydrofurane fut ensuite canulée à l'anion, puis le mélange réactionnel porté à reflux pendant 4 heures. Le produit couplé triénique TCC **23** (schéma 4) fut isolé dans un rendement de 87%. Il fallait ensuite fonctionnaliser la molécule de façon adéquate pour la macrocyclisation. L'acétonide et le diméthylacétal furent donc clivés simultanément dans un mélange quatre pour un d'acide acétique et d'eau. Il restait maintenant à transformer le diol vicinal en chlorocétone. Plusieurs méthodes furent tentées pour oxyder l'alcool secondaire sélectivement (**18**), malheureusement aucune d'elles ne s'est avérée fructueuse. La séquence plutôt longue de protection-déprotection dû donc être employée. La protection sélective de l'alcool primaire à l'aide d'un TBDMS fut donc réalisée à -20°C. L'alcool secondaire fut ensuite oxydé avec le periodinane de Dess-Martin pour donner la cétone **26**. Le groupement silylé fut déplacé en condition acide et l'alcool résultant fut transformé en chlorure à l'aide de l'hexachloroacétone pour donner la chlorocétone **28** prête à être macrocyclisée.

## 1.5 MACROCYCLISATION ET CYCLOADDITION

Afin de limiter l'alkylation intermoléculaire, la chlorocétone **28** fut placée dans une pompe à seringue et ajoutée sur une période de 1.5 heure à un mélange de carbonate de césium dans l'acétonitrile à 40°C. La quantité d'acétonitrile est telle que la concentration finale du mélange est de 2 millimolaire. Cette procédure permet d'isoler le macrocycle **29** (schéma 5) dans un rendement de 81%. Il est à noter qu'aucune trace du produit possédant la jonction de cycle *cis*

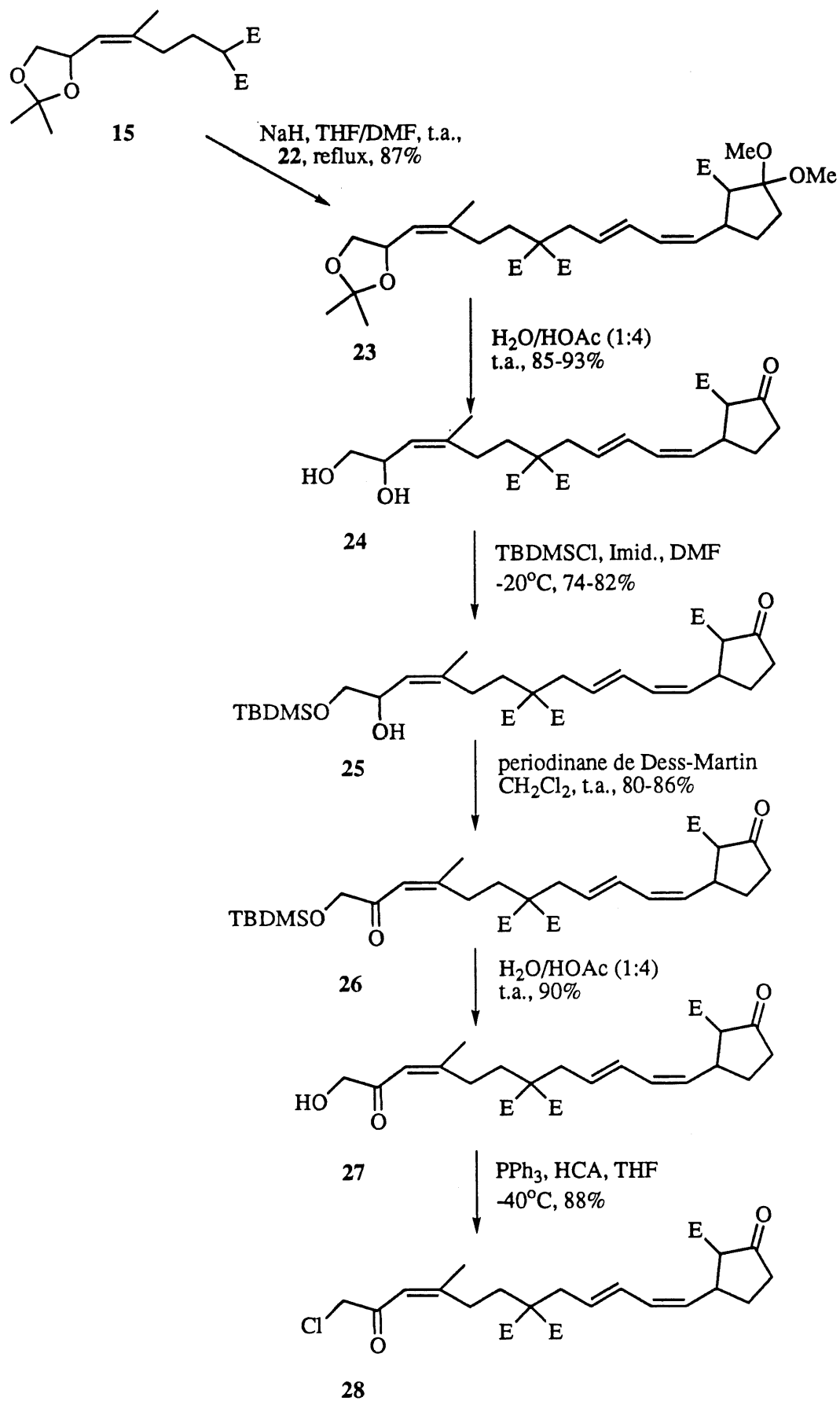
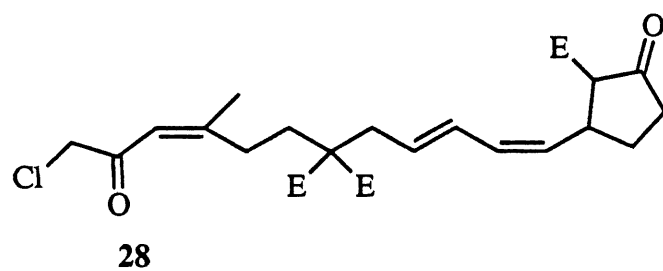
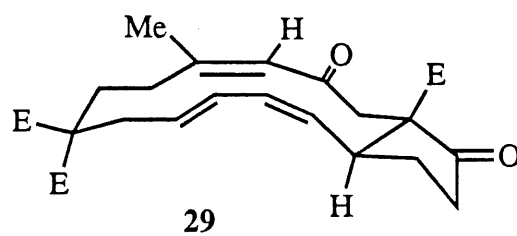


SCHÉMA 4



addition pendant 1.5 h  
 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ ,  $[\ ]=2\text{mM}$   
81%



$\text{PhCH}_3$ , bombe  
 $223^\circ\text{C}$ , 24 h, 79%

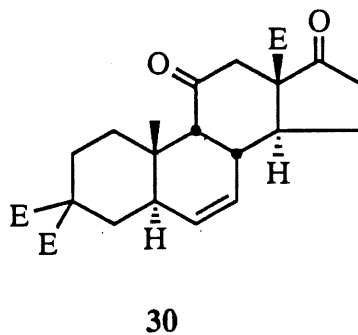


SCHÉMA 5

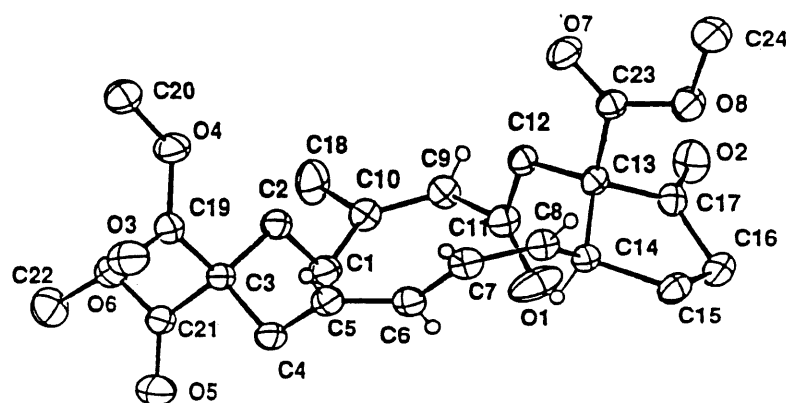


Figure 6: Structure par diffraction des rayons-X du macrocycle 29  
démontrant clairement la jonction de cycle *cis*.

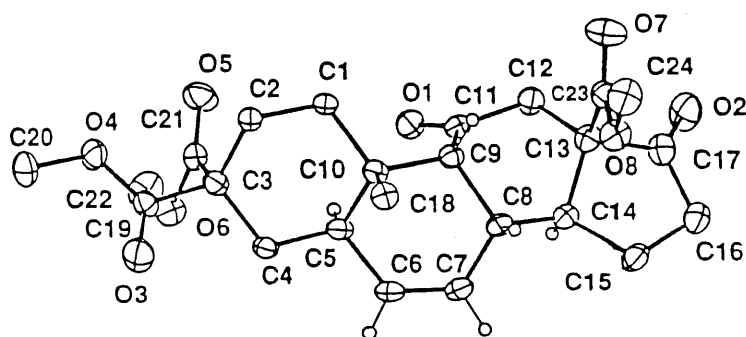


Figure 7: Structure par diffraction des rayons-X du tétracycle 30  
démontrant clairement la stéréochimie *trans-syn-cis-anti-trans*

n'a été détectée. Le macrocycle étant cristallin, une structure par diffraction des rayons-X a pu être obtenue (19) et est rapportée à la figure 6. On voit bien sur celui-ci la géométrie désirée des doubles liaisons ainsi que la jonction de cycle *trans*.

Une des étapes posant un problème dans la synthèse était celle du Diels-Alder transannulaire. La procédure usuelle consiste généralement à placer le substrat en solution dans le toluène dans un tube scellé et de le chauffer à la température nécessaire pour que s'opère la réaction désirée. Dans le but de diminuer la température de réaction, un acide de Lewis est souvent employé comme catalyseur (6, 7, 20). Malheureusement, aucun effet positif ne fut observé dans notre cas. Ceci peut être facilement rationalisé en examinant les résultats d'une étude modèle effectuée dans nos laboratoires par Louis Barriault (21). En effet, il avait alors été démontré sur un macrocycle à 14 membres TCC ayant une énone comme diénophile que celle-ci doit se déconjuguer pour atteindre l'état de transition. L'ajout d'un acide de Lewis est donc futile puisqu'il ne peut abaisser l'énergie de la LUMO du diénophile si la cétone est déconjugée.

Les travaux de Couturier décrivent que lorsque 5 mg du macrocycle est chauffé à 225°C pendant 24 heures, 4 mg de l'adduit tétracyclique est obtenu. Par contre, dès que l'on tente d'augmenter les quantités, les rendements chutent dramatiquement. Il fallait donc trouver des conditions qui permettraient de produire une plus grande quantité d'adduit avec un bon rendement. Le tableau 1 contient certaines des conditions essayées en vue d'améliorer le rendement de la cycloaddition. Les rendements entre parenthèses font référence au produit épimérisé **31** (résultat de l'énolisation de la cétone en position C-11) obtenu lors de la réaction et sont inclus dans le rendement.

Essai	Quantité de produit (mg)	Conditions		Additif	Rendement (%)
		Méthode	Temp. (°C)		
1	5	tube scellé	225	-	80
2	25	tube scellé	225	-	30-50
3	10	tube scellé	225	2,6-lutidine	30
4	10	tube scellé	225	DIPEA	28
5	10	tube scellé	225	BSA	25
6	10	tube scellé	225	BHT	33
7	10	tube scellé, ultrason	60	-	produit de départ
8	40	éprouvette (voir texte)	225	-	50
9	40	bombe	223	-	52 (52)
10	50	bombe	223	-	58 (15)
11	115	bombe	223	-	62 (10)
12	210	bombe	223	-	79 (2)
13	590	bombe	223	-	75 (5)

Tableau 1: Essais pour la réaction de Diels-Alder.

Des additifs ont été employés pour tenter de diminuer les réactions secondaires possibles; entre autres, différentes bases et un inhibiteur de radicaux. Aucun de ces additifs n'est parvenu à faire augmenter le rendement. Soupçonnant un problème de concentration, la réaction fut tentée dans un contenant plus grand soit un type d'éprouvette avec un bouchon en Téflon qui visse. Un volume de 10 mL de toluène pouvait être introduit dans l'éprouvette et celle-ci était chauffée à 225°C au moyen d'un bain en alliage métallique. Malheureusement, à de si haute température, l'éprouvette fuyait et la température interne devait être moins que 225°C. L'emploi d'une bombe calorimétrique que nous possédions au laboratoire fut envisagé. Le volume total de celle-ci était de 230 mL. Le processeur contrôlant la température

fut programmé adéquatement afin d'obtenir un chauffage constant à 225°C. Un thermocouple plongeant dans la solution permettait de capter directement la température de celle-ci. Aussi, la température optimum fut plutôt de 223°C. Le premier essai fut donc tenté avec 40 mg de produit et le produit épimérisé fut obtenu à 52 % (sans doute dû à une trace d'acide présente dans la bombe). Les essais subséquents nous permirent de constater que plus la quantité de produit augmentait, plus les rendements augmentaient. Finalement, par manque de produit, la plus grande quantité utilisée fut de 590 mg (le rendement est moindre que pour 210 mg car la réaction fut laissée trop longtemps et des produits de dégradation apparurent). La structure par diffraction des rayons-X de l'adduit tétracyclique **30** (19) (figure 7) montre bien les jonctions TSC formées lors de la réaction.

## 1.6 FONCTIONNALISATION

De façon à obtenir le squelette stéroïdien de géométrie analogue à celui de l'aldostérone, il fallait épimériser le centre en C-9. La cétone présente en C-11 nous a permis d'effectuer cette transformation de façon efficace (**30** → **31**) en condition acide dans le toluène à reflux pour générer la jonction de cycle *trans* la plus stable (schéma 6). La cétone en C-17 fut ensuite protégée sélectivement sous forme de dioxolane (**32**) dans les conditions développées par Chan (22). La cétone résultante fut réduite à l'aide du borohydrure de sodium pour donner le composé **33** ayant l'alcool en configuration  $\beta$  exclusivement, résultat de l'approche du réducteur sur la face stériquement la moins encombrée. La double liaison en C-6(7) fut ensuite hydrogénée à l'aide du palladium sur charbon pour donner le produit saturé **34** dans un rendement quantitatif. Le triester **34** fut ensuite hydrolysé avec l'hydroxyde de barium dans un mélange d'eau et de méthanol pour donner le diacide **35** dont l'ester en C-13 a lactonisé. Une étape problématique de la synthèse s'est présentée alors qu'il fallait transformer le diacide en carbonyle. La méthode employée par Couturier faisait intervenir une décarboxylation oxydative à l'aide du tétraacétate de plomb (23). Malheureusement les rendements de cette réaction étaient de l'ordre de 45%. Plusieurs conditions furent tentées dans le but d'améliorer les rendements (en faisant varier la température, le solvant et le temps



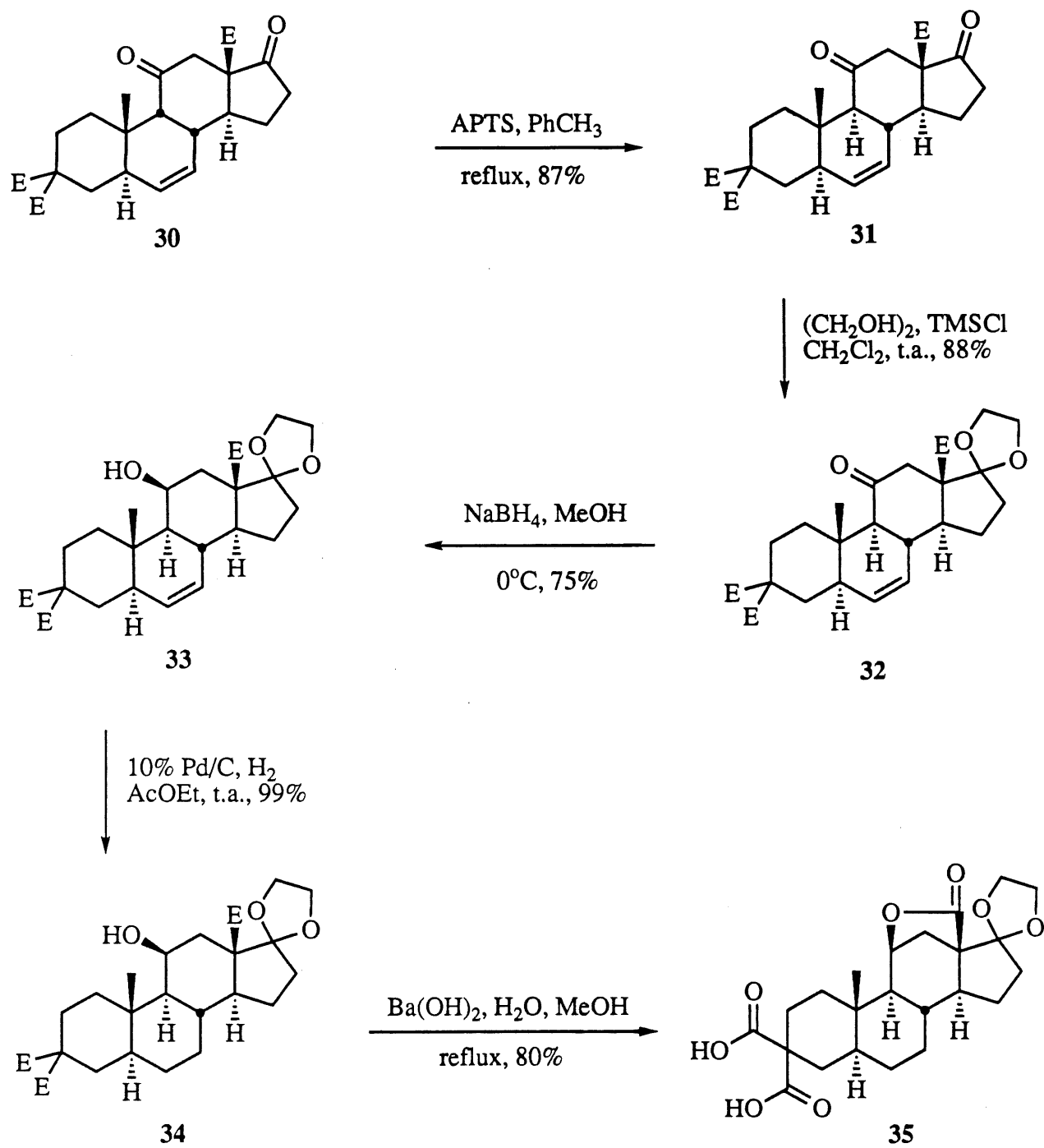


SCHÉMA 6

de réaction) mais aucune ne donna le produit escompté avec un rendement supérieur. Une alternative fut donc envisagée, soit: la formation du diazoture du diacide **35**, suivie d'un double réarrangement de Curtius, de l'hydrolyse des isocyanates formés, puis de la décarboxylation des carbamates et finalement l'hydrolyse de la diamine pour générer la cétone **40** (schéma 7) (24).

Les anhydrides mixtes du diacide furent tout d'abord générés *in situ* à l'aide du chloroformate d'éthyle, puis traités avec l'azidure de sodium dissous dans l'eau. La disparition sur les spectres infrarouge de la bande acide à  $3400\text{ cm}^{-1}$  et l'apparition de bandes à  $2135\text{ (N}_3\text{)}$  et  $1710\text{ (C(O)N}_3\text{)}\text{ cm}^{-1}$  nous porte à croire que cette transformation conduisant au produit **36** s'est effectuée correctement. Le diazoture fut ensuite dissous dans le toluène puis chauffé à reflux pour effectuer le réarrangement de Curtius. En infrarouge, une bande apparaît alors à  $2266\text{ cm}^{-1}$  suggérant la formation d'au moins un isocyanate. L'hydrolyse en milieu acide d'un ou des isocyanates formé(s) ne conduisit à aucun produit désiré. La procédure utilisant le tétraacétate de plomb fut donc employée (schéma 8). Celle-ci produisit 48% de la cétone tant désirée **40**. La cétone en position C-17 fut ensuite déprotégée, suivi de la protection sélective de la cétone en position C-3 pour donner l'intermédiaire avancé **42**. Un manque de produit nous força à stopper ici la synthèse.

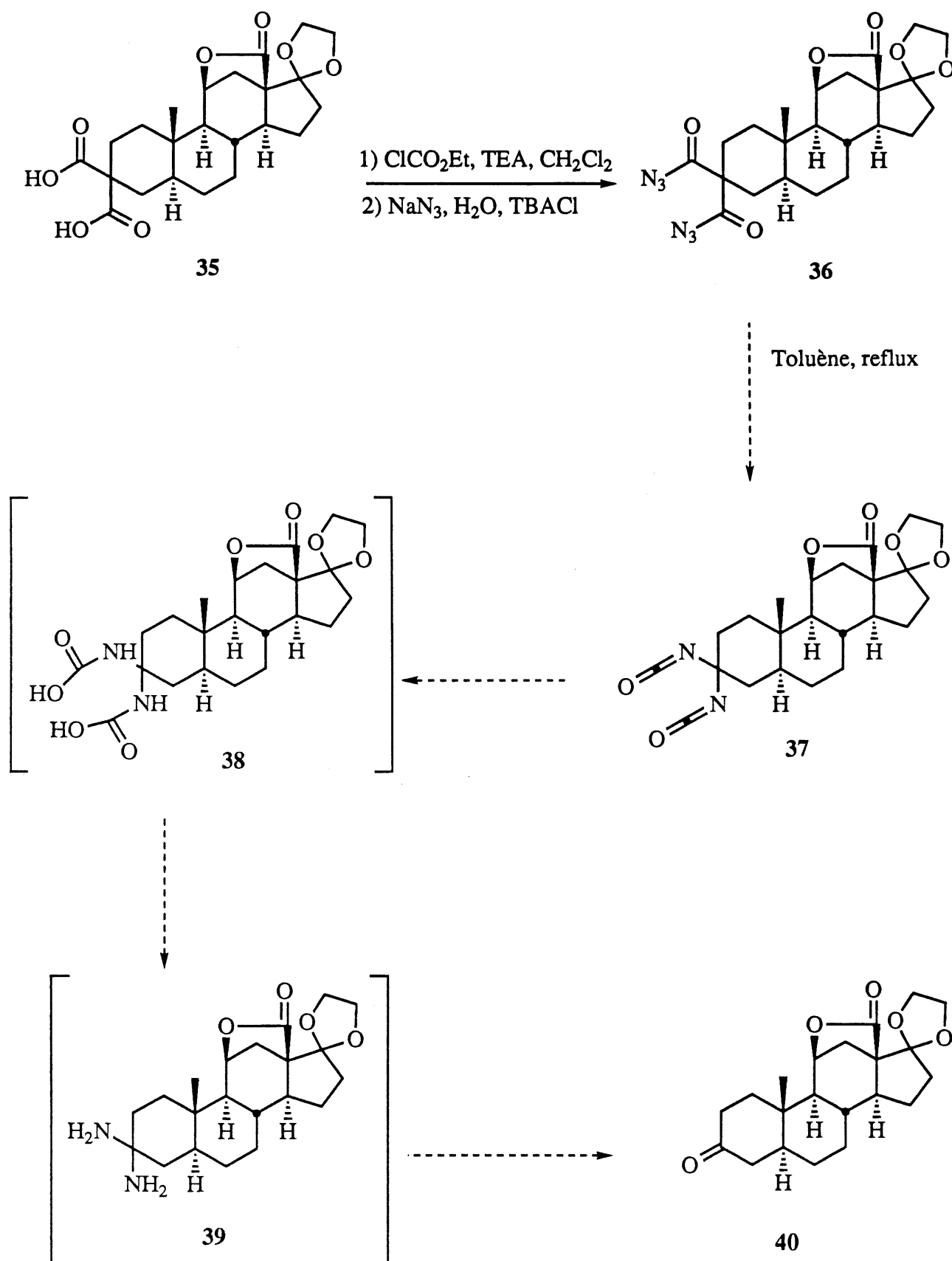


SCHÉMA 7

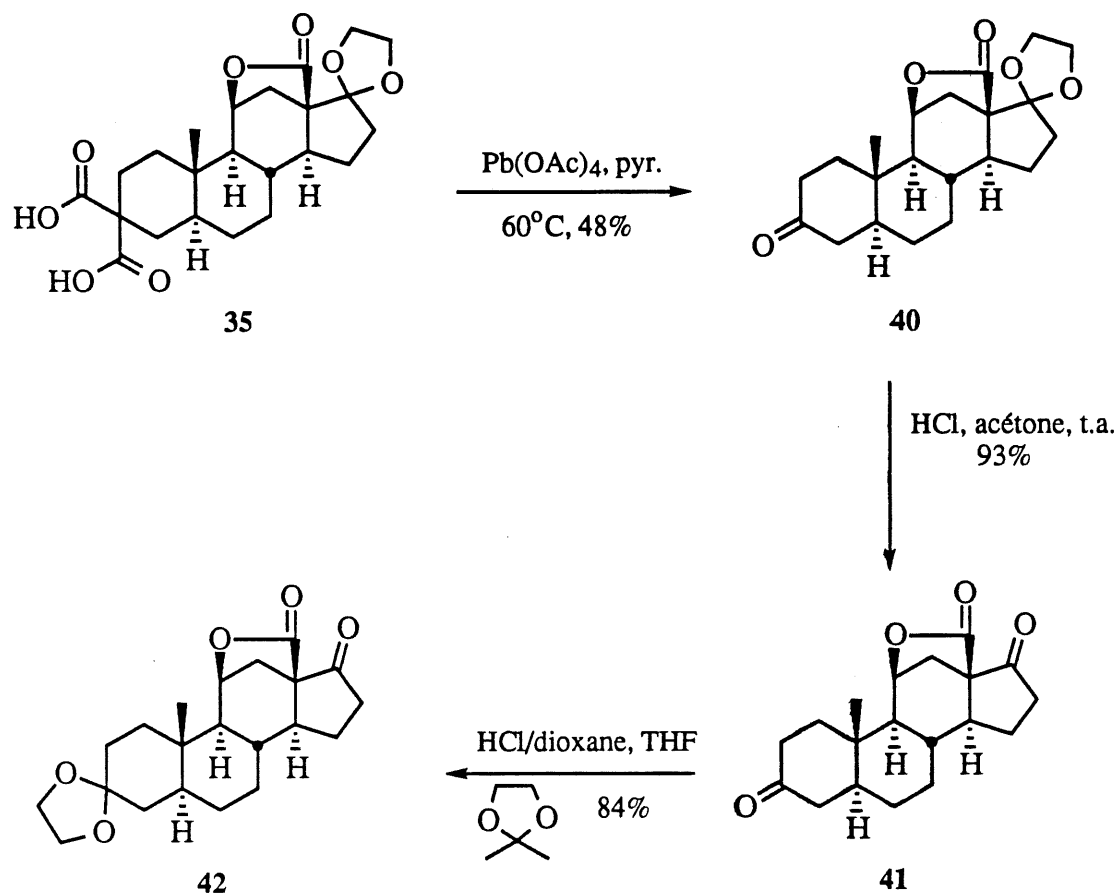


SCHÉMA 8

Afin de parvenir à l'aldostérone il reste, entre autres, à introduire une double liaison en position C-4. Ceci pourrait être fait en formant l'éther d'énol silylé à la position C-3(4) et le traitement de celui-ci avec du palladium (II) devrait générer l'énone désirée (25) (schéma 9).

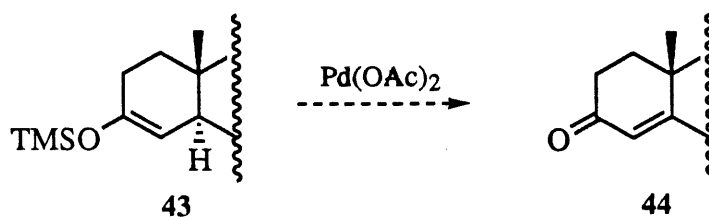


SCHÉMA 9

Or, il est bien connu que sur les stéroïdes ayant un méthyle en position C-10 et une jonction *trans* des cycles A et B, les énolates thermodynamique et cinétique se situent en position C-3(2). Un article publié par Koga en 1990 (26) rapporte que l'utilisation d'une base amidure chirale (45) permet la génération de l'énolate non favorisé C-3(4) dans un très bon ratio.

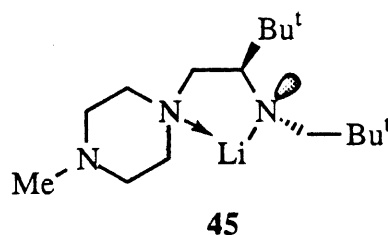


Figure 8 : Base chirale

La synthèse de cette base n'a jamais été rapportée dans la littérature mais l'élaboration d'une base semblable à fait l'objet d'une note dans le Bulletin de la Société Chimique du Japon récemment (27). Par analogie, la séquence pour synthétiser **45** nécessiterait 6 étapes et aurait comme produit de départ la *D-tert*-Leucine (300\$ / g). Le coût de production de la base chirale et les mauvais rendements reliés à la transformation du malonate en cétone nous firent envisagés une nouvelle stratégie (chapitre 3), mais l'existence de cette méthode pour générer la double liaison devrait être gardée en mémoire.

Une autre méthode fut essayée afin d'introduire la double liaison en position C-4(5). Lors de la réaction de Diels-Alder, une double liaison est produite à la position C-6(7) (schéma 5, **30**). Celle-ci pourrait possiblement être migrée à la position C-4(5). Une petite quantité du composé **33** ayant été mise de côté, celui-ci fut hydrolysé dans les conditions décrites précédemment et soumis à la décarboxylation oxydative pour donner environ 1.5 mg du composé **48**. Une méthode fut trouvée dans la littérature permettant de faire migrer une double liaison sur une distance de plusieurs carbone (28). Cette méthode utilise le chlorure de rhodium comme catalyseur. Celui-ci est placé avec le substrat dans l'éthanol dans un tube scellé qui est chauffé à 100°C. La double liaison migre ainsi à sa position la plus stable thermodynamiquement (schéma 10).

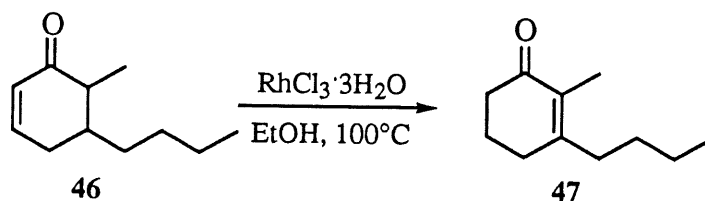


SCHÉMA 10

Ces conditions furent appliquées au composé **48** (schéma 11). Au moins six produits de réaction furent obtenus. Par RMN on peut observer 6 doublets différents entre 4.7 et 5.1 ppm correspondant au proton en C-11. Le spectre GC/MS démontre également la présence de plusieurs produits.

Un seul essai ayant été effectué, nous ne pouvons tirer de conclusions quant à la validité de cette méthode. Il est à noter qu'un pic à 6.1 ppm sur le spectre proton a été observé et pourrait correspondre au proton C-4 du produit désiré.

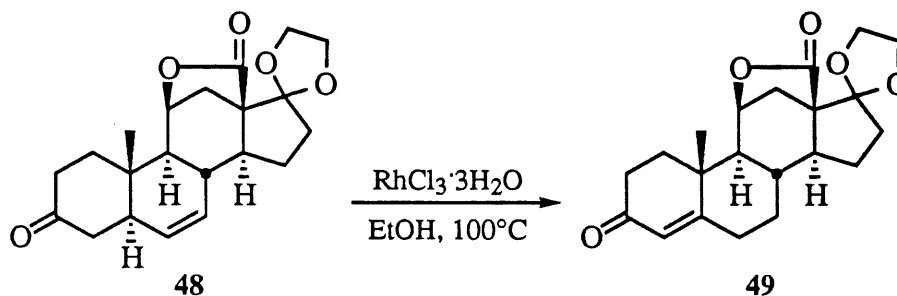


SCHÉMA 11

## CHAPITRE 2

### ÉTUDE DE LA SYNTHÈSE ÉNANTIOSÉLECTIVE DE STÉROÏDES DE GÉOMÉTRIE *TRANS-ANTI-TRANS-ANTI-TRANS*

#### 2.1 RÉTROSYNTHÈSE

Tel que décrit précédemment, le but ultime de ce travail est de synthétiser l'aldostérone optiquement pure. Il fallait donc trouver une façon et un endroit pour introduire la chiralité dans la synthèse. Un examen de la littérature nous révéla que le composé **63** (schéma 15) avait déjà été synthétisé avec d'excellents excès énantiomériques à l'aide de l'auxiliaire de Helmchen (29). Ce produit constituant un des intermédiaire lors de la synthèse du diène, il fut décidé d'employer cette méthode pour l'introduction de la chiralité. De plus, le seul contrôle de ce centre devrait nous permettre de contrôler tous les autres centres stéréogéniques de la molécule.

À la lumière des résultats vus précédemment (chapitre 1), on peut remarquer que, après le couplage du diénophile et du diène, 5 étapes sont nécessaires afin de fonctionnaliser adéquatement le substrat pour la macrocyclisation. Au terme de ces 5 étapes, plus de 50% du produit a été perdu. Il va s'en dire que la perte de produit à un endroit si avancé dans la synthèse est douloureuse. L'idée fut donc apportée d'utiliser un diénophile (**75**, schéma 17) que j'avais déjà synthétisé lors d'une étude modèle portant sur des macrocycles à 12 membres (30) effectuée dans le cadre d'un projet de trimestre sous la supervision de Élyse Bourque. L'utilisation de ce diénophile nécessiterait moins d'étapes pour préparer la molécule à être macrocyclisée (3) et devrait donner de meilleurs rendements. De plus le rendement global de cette synthèse s'est avéré plus élevé que celui de la précédente.



Une nouvelle rétrosynthèse fut donc imaginée (schéma 12) tenant compte des arguments ci-haut mentionnés. Le tétracycle **87** pourrait donc être obtenu optiquement actif, via une réaction de Diels-Alder transannulaire, à partir du macrocycle **86** qui aurait son centre pro C-14 chiral avec la chaîne diénique exclusivement sur la face  $\beta$ . Ce bicycle, tel que décrit au chapitre 1, pourrait provenir de la macrocyclisation du composé **85**. Celui-ci pourrait être obtenu, après fonctionnalisation adéquate, du couplage du diénophile **81** et du diène optiquement actif **70**. La transformation du 3-butynol devrait nous conduire au diénophile désiré, tandis que le diène pourrait être dérivé du composé **61** où R\* représente l'auxiliaire chiral de Helmchen (**57**).

## 2. SYNTHÈSE DE L'AUXILIAIRE CHIRAL

L'auxiliaire chiral de Helmchen est disponible commercialement mais à un coût très élevé cf.: 100\$/g. Vu son poids moléculaire très élevé (413g/mol), une grande quantité de celui-ci est nécessaire pour débiter la séquence. Une synthèse avait déjà été rapportée dans la littérature (31) par Helmchen lui-même. Lors de l'application de cette procédure, plusieurs étapes se sont avérées non reproductibles. Nous avons donc écrit à monsieur Helmchen mais notre lettre fut sans réponse. Une nouvelle méthode dut donc être développée (schéma 13). Cette tâche fut accomplie avec un collègue de laboratoire (Benoît Guay) qui avait également besoin de cet auxiliaire.

La synthèse s'inspire de celle de Helmchen et débute avec le *d*-camphre. Celui-ci subit tout d'abord une oxydation par le dioxyde de sélénium dans l'anhydride acétique pour donner la dicétone **51** dans un rendement de 97%. La condensation de la 3,5-diméthylaniline sur la cétone la moins encombrée génère l'imine **52** également avec 97% de rendement. L'amine sur la face la moins encombrée (endo) étant désirée, une réduction chimique à l'aide du zinc dans l'acide acétique et le toluène fut effectuée et produisit 96% du composé **53**. À ce stade, la sulfonation de l'amine aurait permis d'encombrer énormément la face endo de la molécule et une réduction de la cétone par sa face la moins encombrée aurait donné l'alcool exclusivement

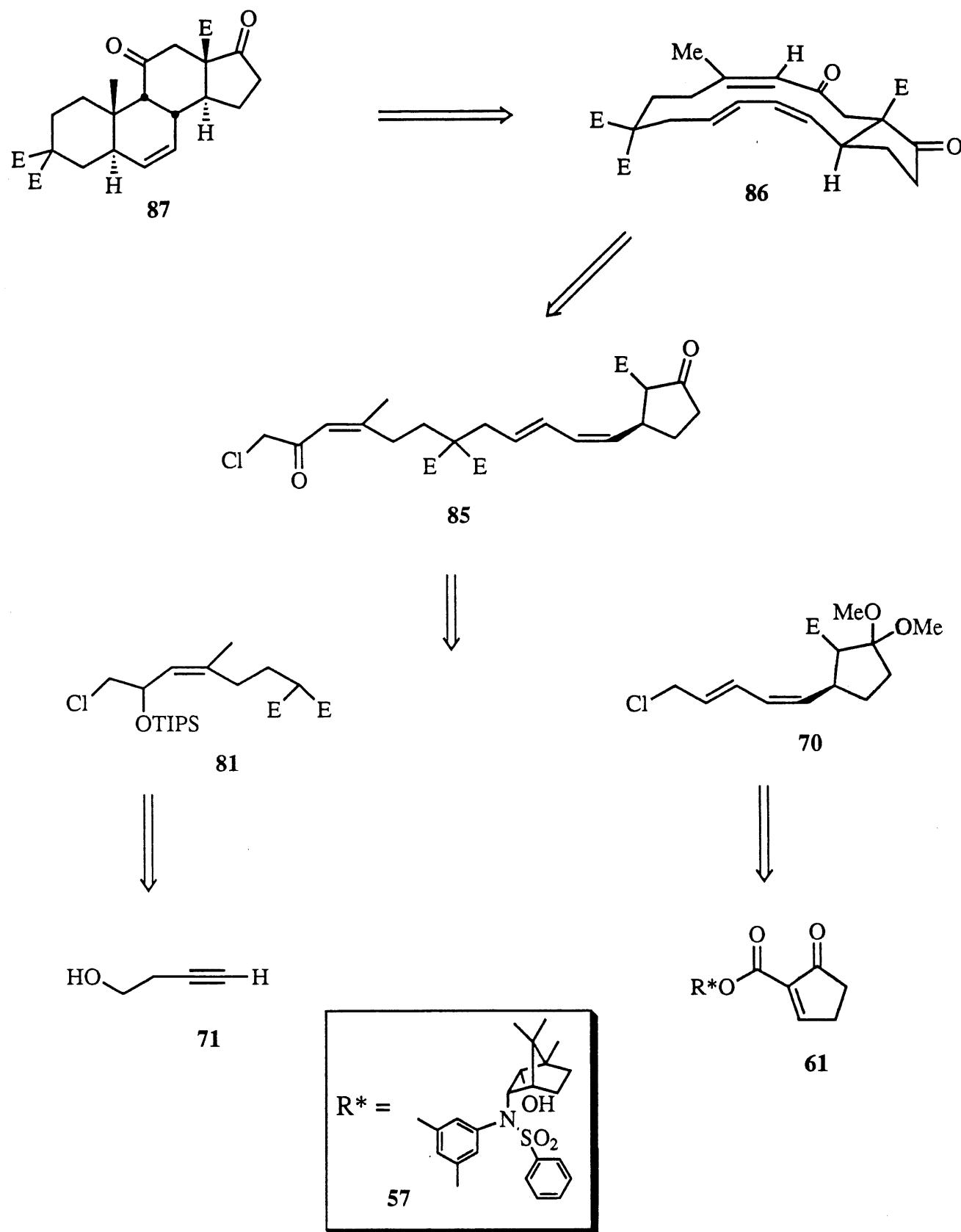


SCHÉMA 12

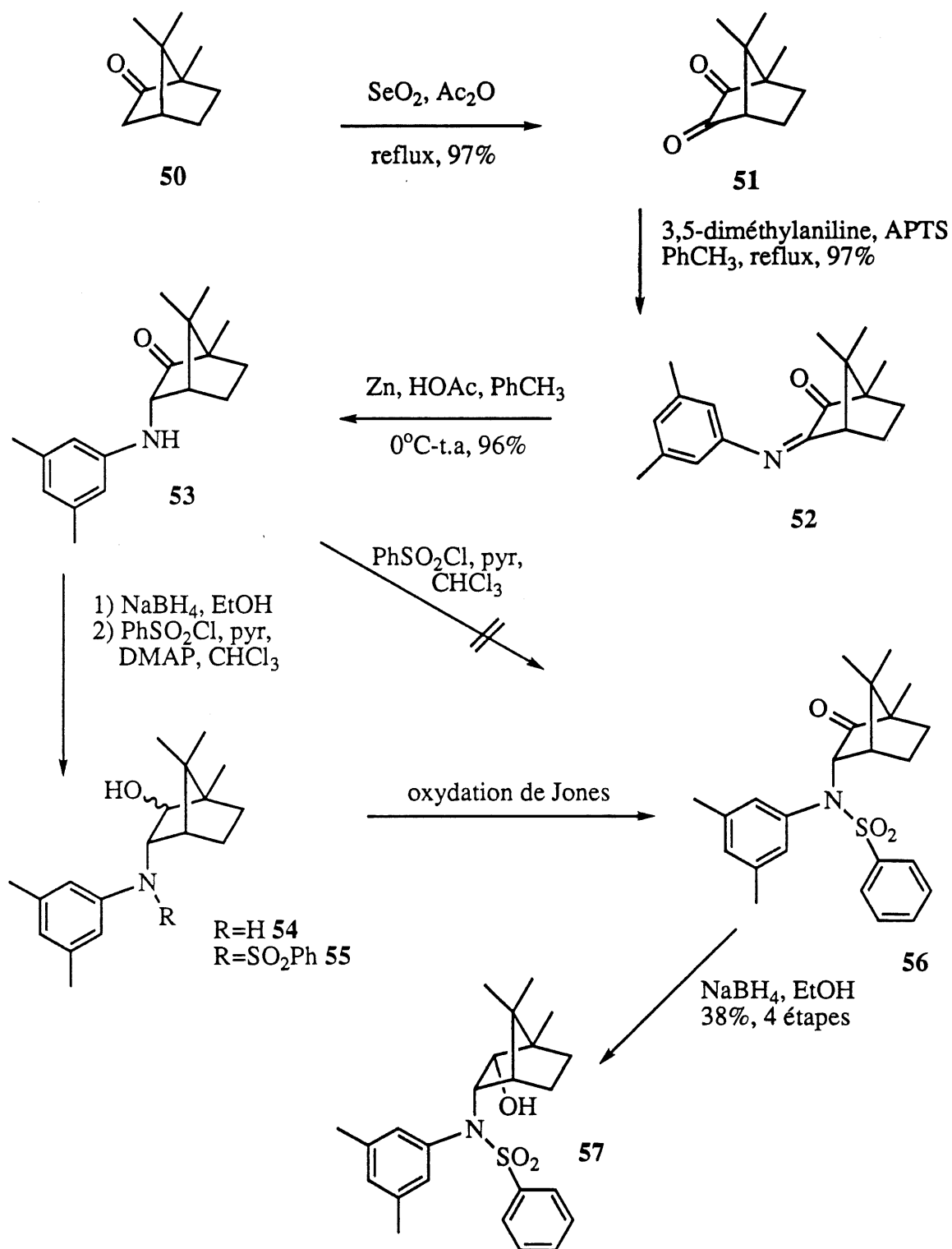


SCHÉMA 13

sur la face endo. Malheureusement, toutes les tentatives pour sulfonyler l'amine avec un bon rendement échouèrent. La réduction de la cétone dut donc être effectuée immédiatement, générant un mélange de deux alcools dans un rapport de 3.1:1 en faveur du produit désiré. Un changement de l'agent réducteur n'améliora pas la sélectivité (tableau 2).

Essai	Réducteur	Temp. (°C)	Rapport ( <i>endo/exo</i> )
1	NaBH <sub>4</sub>	0 --> t.a.	2.7:1
2	DIBAL	-78	1:1.2
3	NaBH <sub>4</sub>	-78 --> t.a.	3.1:1

Tableau 2 : Essais de réduction de la cétone 53

La sulfonation fut donc effectuée sur le mélange pour donner un mélange de deux produits sulfonylés. L'alcool 55 fut oxydé en cétone dans les conditions de Jones puis la cétone fut réduite à nouveau pour donner cette fois un seul isomère du composé 57 avec 38% de rendement pour les quatre dernières étapes après recristallisation dans l'isopropanol.

La synthèse a donc été effectuée en 7 étapes à partir du *d*-camphre dans un rendement global de 34%. Un autre collègue du laboratoire (Daniel Chapdelaine) qui avait besoin de l'autre isomère de l'auxiliaire en a également fait la synthèse (schéma 14).

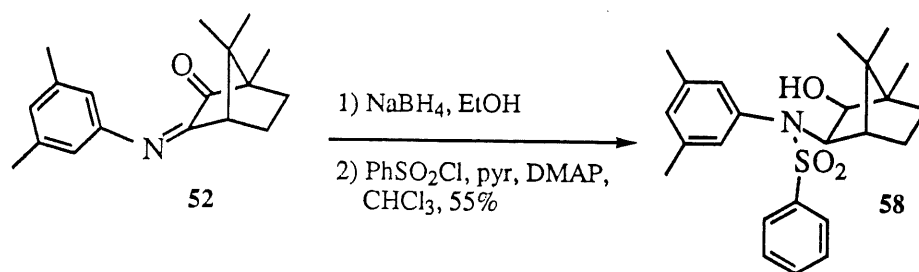


SCHÉMA 14

## 2.3 SYNTHÈSE DU DIÈNE CHIRAL

La synthèse du diène s'inspire de celle racémique effectuée par Couturier et Caillé (11). La première étape consiste à introduire l'auxiliaire chiral **57** sur le  $\beta$ -céto-ester cyclique **59**. Ceci a été fait en présence d'une quantité catalytique de DMAP dans un montage muni d'un Dean-Stark afin d'enlever le méthanol formé. Après 48 heures de reflux dans le toluène, 90% du produit escompté fut isolé. Le sélénure de phényle fut ensuite introduit en  $\alpha$  de la cétone puis oxydé spontanément suite à l'ajout de peroxyde d'hydrogène dans la solution. Le sélénosénoxyde a ensuite subi une élimination de Cope pour générer le  $\beta$ -céto-ester  $\alpha,\beta$  insaturé **61**. Un cuprate d'ordre supérieur (32a) dans les conditions développées par Lipshutz (32b) a ensuite été utilisé pour additionner l'unité vinyle sur la face  $\beta$  du substrat exclusivement (tel que rapporté par Helmchen (29)). Une méthanolyse fut ensuite effectuée à 140°C dans une bouteille scellée permettant d'isoler 91% du produit assez volatil **63** et de récupérer environ 80% de l'auxiliaire chiral **57**. La cétone fut protégée sous forme de diméthylacétal en milieu acide pour donner un mélange non séparable de deux produits isomériques (ester  $\alpha$  et  $\beta$ ). L'ozonolyse de l'oléfine suivie d'un traitement réductif conduisit à l'aldéhyde **65** dans un rendement de 92%. L'addition du bromure d'éthynylmagnésium sur l'aldéhyde créa un nouveau centre chiral et fournit deux diastéréoisomères de l'alcool propargylique **66**. Aucun effort ne fut fait pour séparer ces deux produits vu la destruction du centre chiral à l'étape suivante. Un réarrangement de type Claisen avec le triméthylorthoacétate en condition acide fut ensuite effectué pour générer l'allène **67** (schéma 16). Ce dernier fut ensuite réarrangé avec de l'alumine pour donner un mélange inséparable de diènes dans un rapport 5.6:1 (Z/E : Z/Z) (33). La réduction sélective de l'ester en bout de chaîne fut effectuée à l'aide du réducteur encombré L-sélectride pour donner un mélange de deux alcools allyliques (**69a** et **69b**) maintenant séparable par chromatographie éclair sur silice. L'alcool Z/E fut finalement transformé en chlorure dans les conditions développées par Schreiber (34) pour donner dans un rendement de 86% le diène prêt à être couplé.

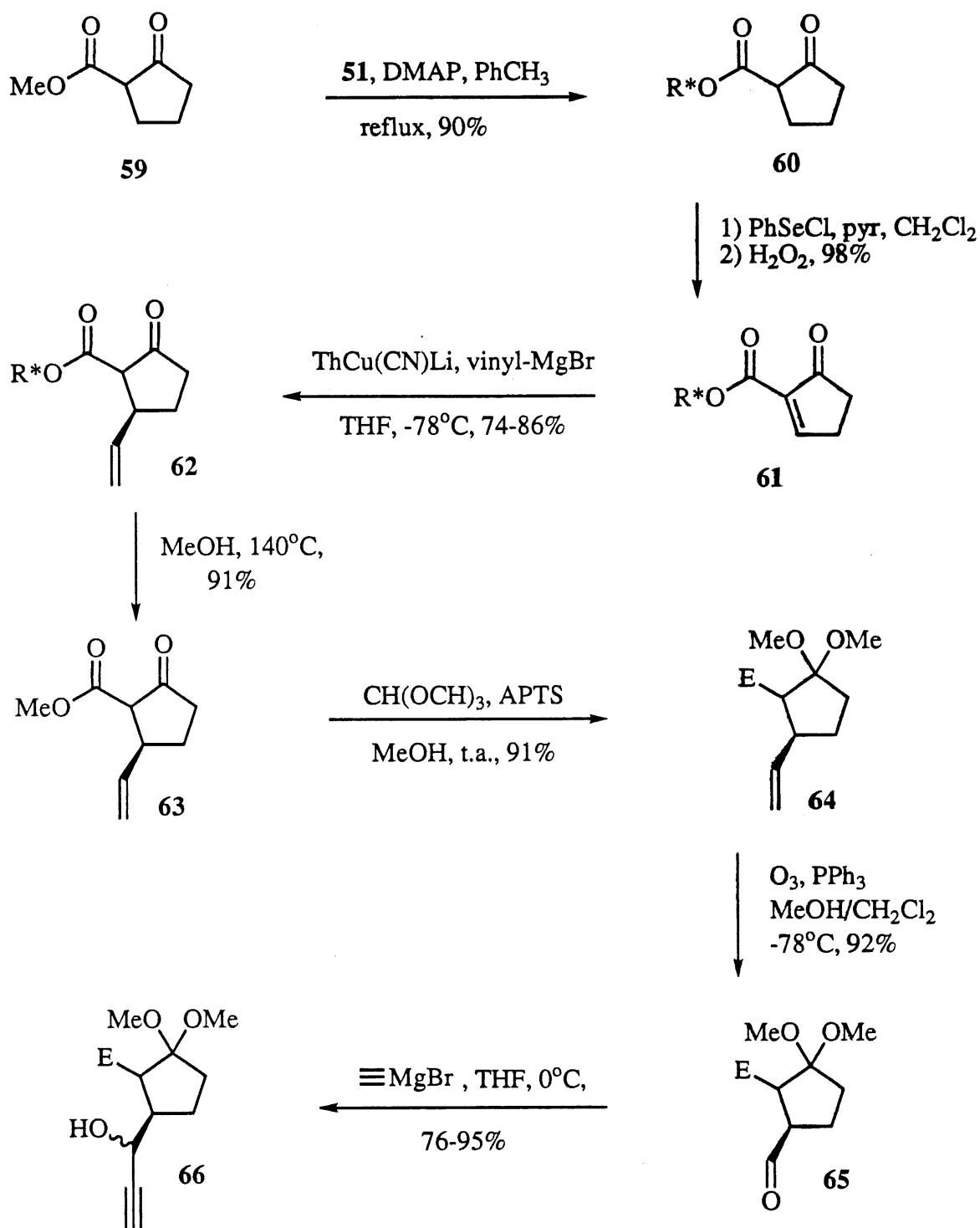


SCHÉMA 15

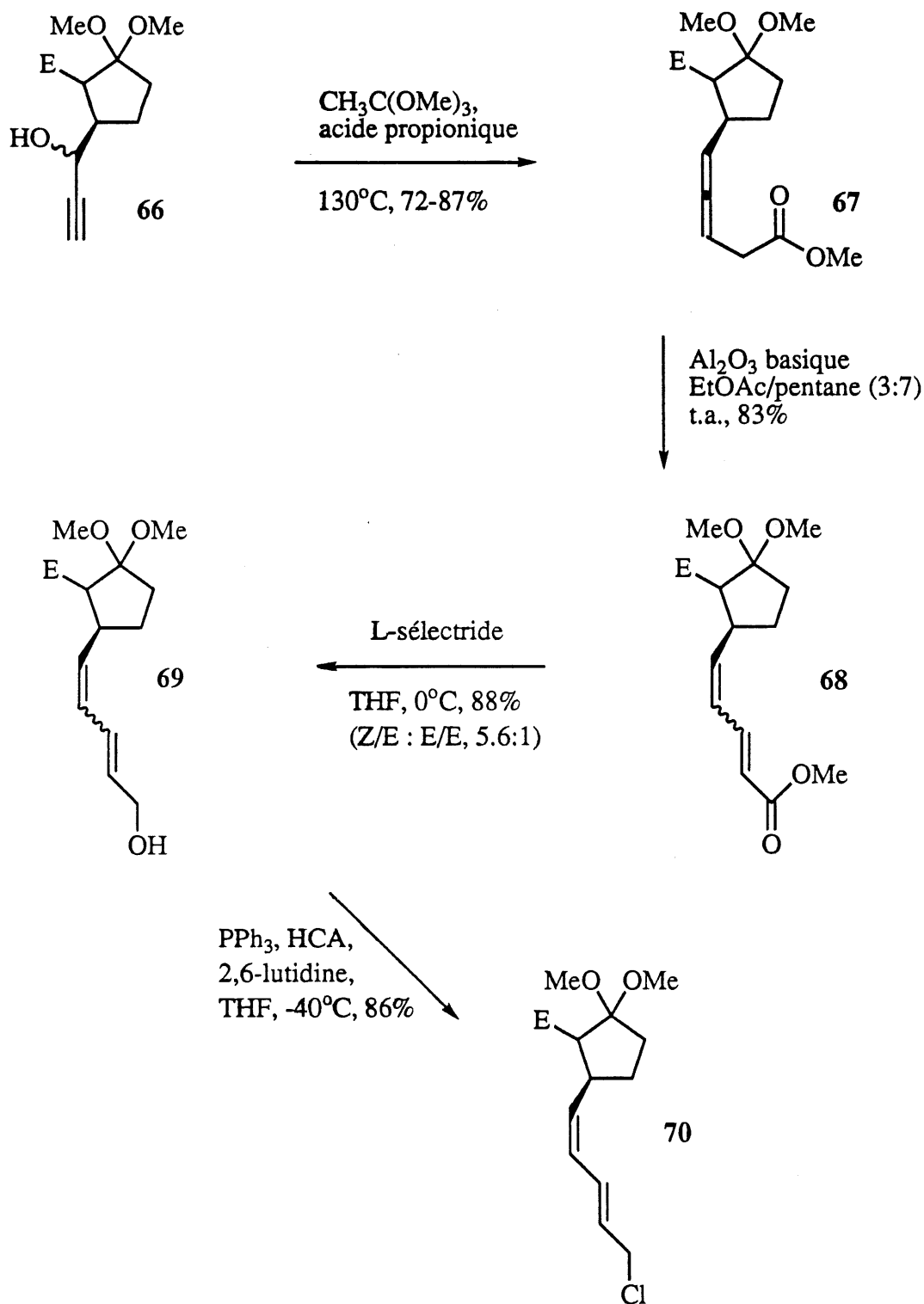


SCHÉMA 16

## 2.4 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

Tel que décrit précédemment, la synthèse du diénophile **81** a été publiée très récemment par notre groupe (30). Cette synthèse est décrite au schéma 17.

Le produit de départ est le 3-butynol qui fut dans un premier temps protégé sous forme d'éther tétrahydropyranique en milieu acide. L'arrachement du proton alcyne suivi de l'acylation par le chloroformate de méthyle produisit l'ester insaturé **73** dans un rendement de 93%. Une carbocupration de l'ynone généra ensuite l'oléfine *cis* exclusivement dans un rendement de 95%. L'ester fut ensuite réduit à l'alcool et ce dernier oxydé par la méthode de Swern pour donner l'aldéhyde **76**. Une très belle réaction à l'aide de lithium métallique et de bromochlorométhane dans le THF à -78°C permit d'isoler la chlorohydrine **77** avec un excellent rendement de 98%. L'alcool secondaire fut ensuite protégé avec un triisopropylsilyle et le THP clivé sélectivement dans l'isopropanol avec du PPTS comme catalyseur pour donner l'alcool primaire **79**. La méthode de Corey servit ensuite pour générer l'iodure **80** qui fut alkylé par l'anion du diméthylmalonate produisant ainsi le diénophile désiré **81**.

## 2.5 SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE TCC

Tel que vu au chapitre 1, le couplage des fragments **70** et **81** fut réalisé en formant l'anion du diméthylmalonate qui fut alkylé par le chlorure allylique pour donner le triène **82** (schéma 18) dans un rendement de 71% (non optimisé). Le diméthylacétal fut ensuite clivé dans un mélange un pour un d'acide trifluoroacétique et d'eau puis la chlorohydrine déprotégée à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium à -20°C pour éviter toute époxydation. Le composé **84** fut ensuite oxydé avec le periodinane de Dess-Martin pour donner la chlorocétone **85** dans un rendement de 61% (non optimisé) pour les trois dernières étapes.



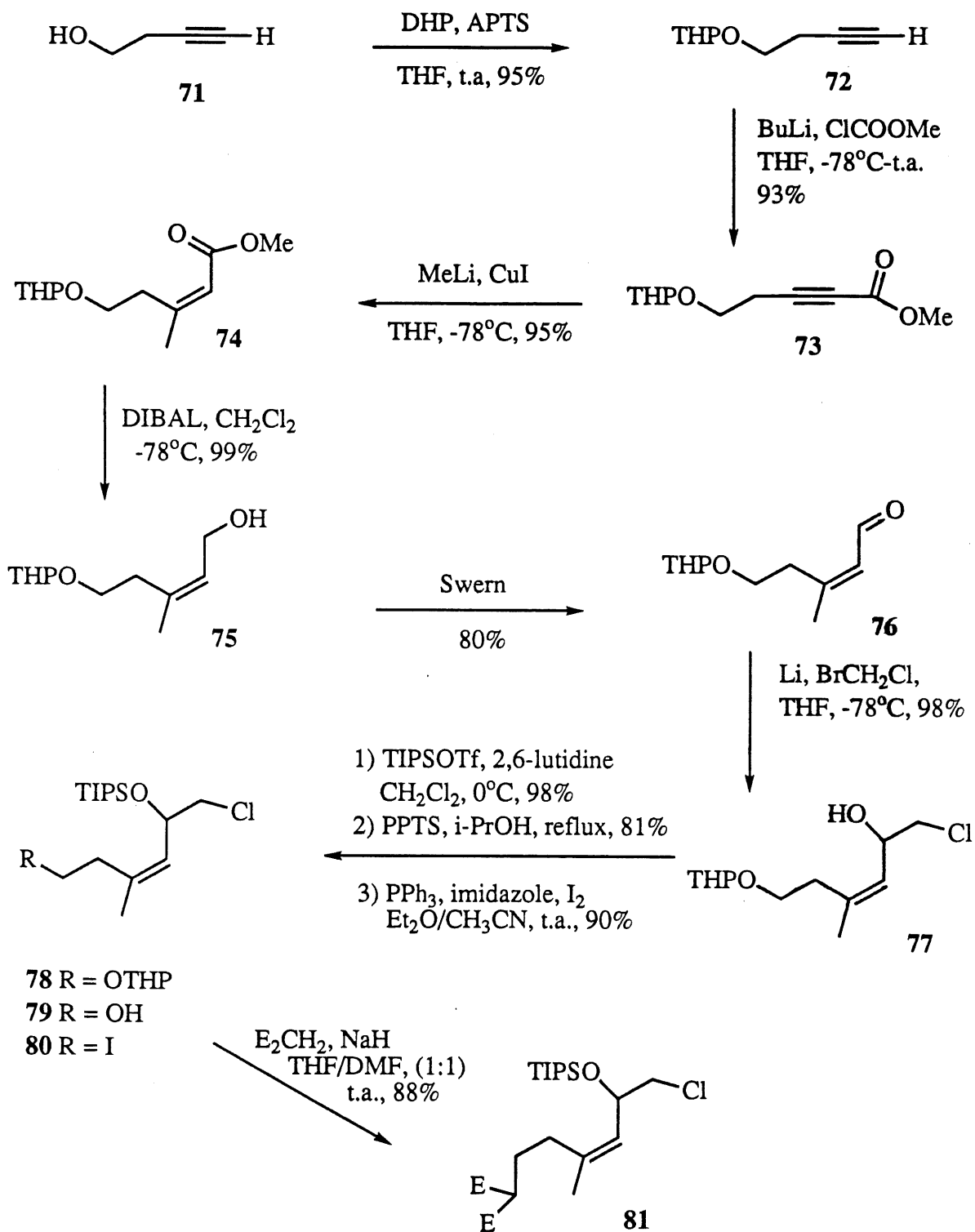


SCHÉMA 17

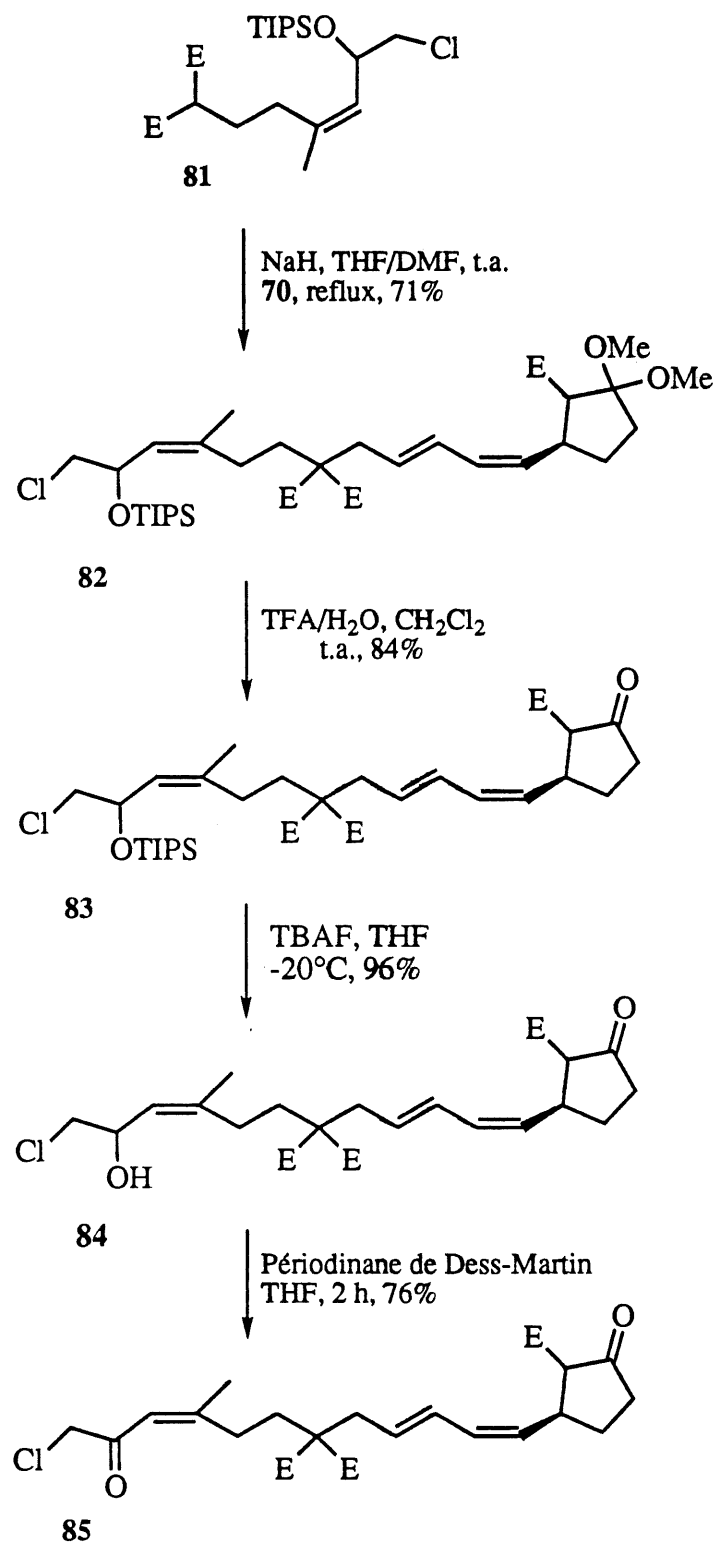
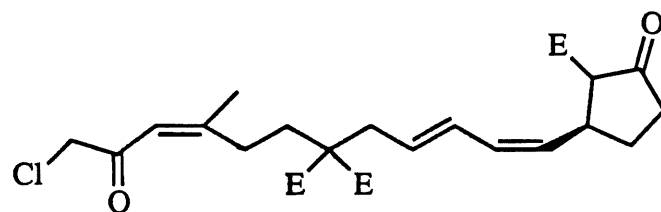


SCHÉMA 18

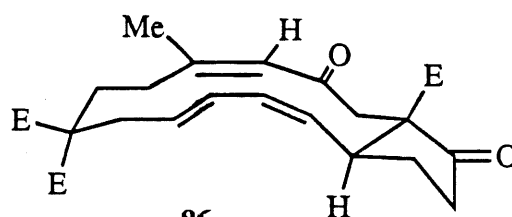
## 2.6 MACROCYCLISATION ET CYCLOADDITION

Les conditions décrites au chapitre 1 furent employées à nouveau pour effectuer la macrocyclisation. Donc, une addition lente du substrat dans un mélange de carbonate de césium dans l'acétonitrile à haute dilution permit d'isoler le macrocycle **86** dans un rendement de 76% ( $[\alpha]_D^{22} = -72.85$ ). La réaction de DATA fut ensuite exécutée à 223°C pour donner le produit attendu **87** optiquement actif ( $[\alpha]_D^{22} = +12.68$ ) dans un rendement de 72%.



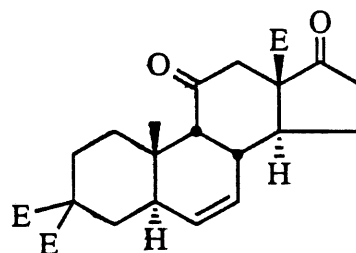
85

addition pendant 1.5 h  
 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ ,  $[\ ]=2\text{mM}$   
76%



86

$\text{PhCH}_3$ , bombe  
 $223^\circ\text{C}$ , 24 h, 71%



87

SCHÉMA 19

## CHAPITRE 3

### ÉTUDE DU COUPLAGE PAR RÉACTION D'ALDOL

#### 3.1 RÉTROSYNTHÈSE

À la lumière des résultats ci-haut mentionnés, une nouvelle stratégie fut envisagée (schéma 20). Celle-ci prendrait avantage de la double liaison générée par le Diels-Alder pour la faire migrer en position C-4(5). Pour ce faire, le diénophile ne devrait comporter qu'un ester (98) et être alkylé sur un aldéhyde (99) plutôt que sur un chlorure allylique. Ceci générerait un alcool qui pourrait être éliminé ultérieurement pour donner un ester insaturé. La double liaison C-4(5) pourrait ainsi être conjuguée (103) et, après avoir hydrolysé l'ester en acide, un réarrangement de Curtius pourrait être effectué (35). Après hydrolyse, l'énone 105 devrait être obtenue.

#### 3.2 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

La synthèse est très semblable à celle utilisée pour le diénophile au chapitre 2. La synthèse débute avec le 5-hexynol. L'alcool de ce dernier fut protégé par un THP en milieu acide et le proton de l'alcyne formé fut arraché à l'aide de butyllithium. L'anion obtenu fut alkylé par le chloroformate de méthyle pour donner l'ester insaturé 90. Une carbocupration à l'aide du méthyllithium et de l'iodure de cuivre permit d'isoler l'oléfine *cis* 91 dans un rendement de 92%. L'ester insaturé fut réduit à l'alcool allylique avec DIBAL et celui-ci oxydé dans les conditions de Swern pour donner l'aldéhyde 93. L'addition de l'anion du chlorométhane sur l'aldéhyde donna la chlorohydrine 94 qui fut protégée sous forme d'éther silylé. Le THP fut clivé dans l'isopropanol avec une quantité catalytique de PPTS. L'alcool primaire 96 fut

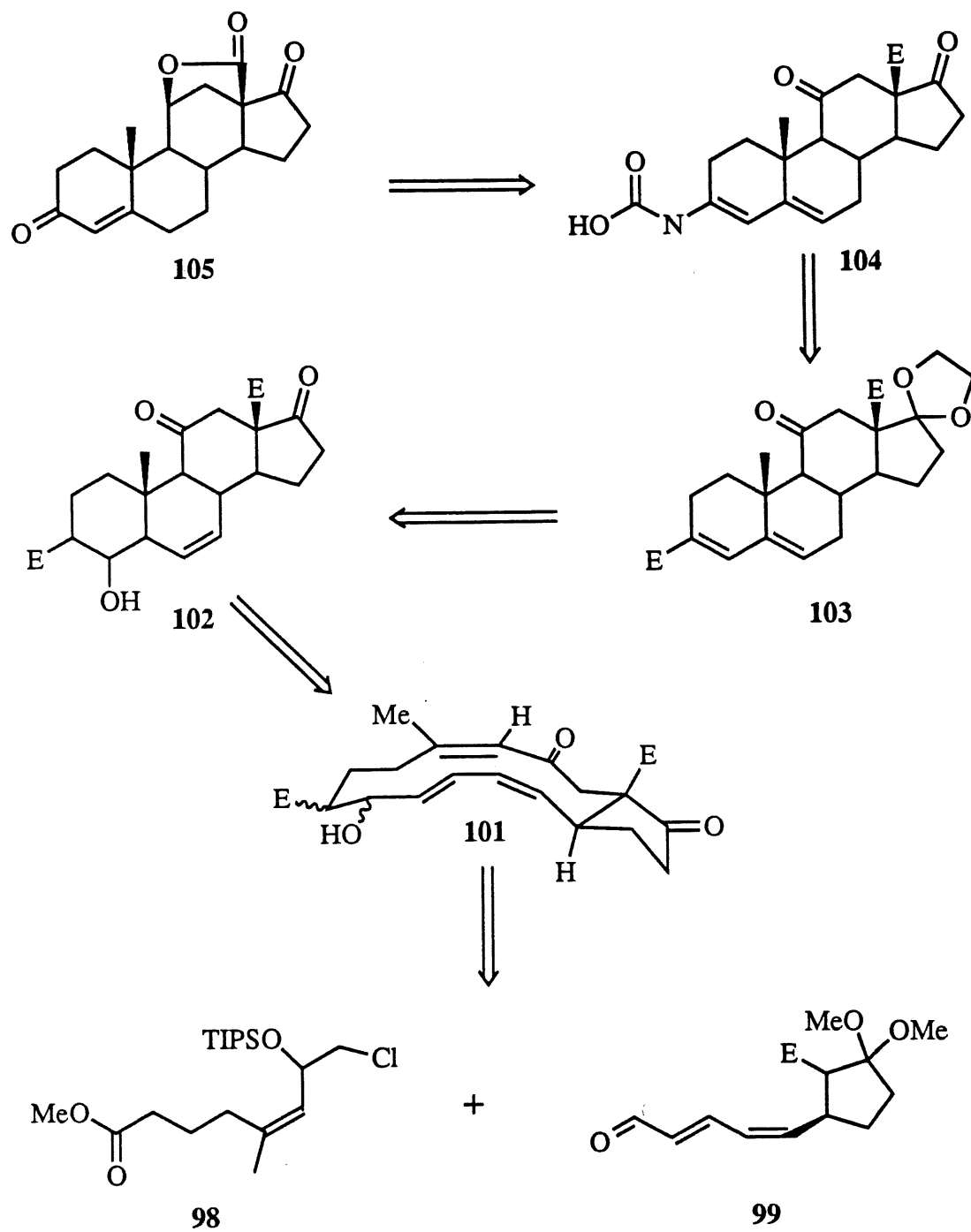


SCHÉMA 20

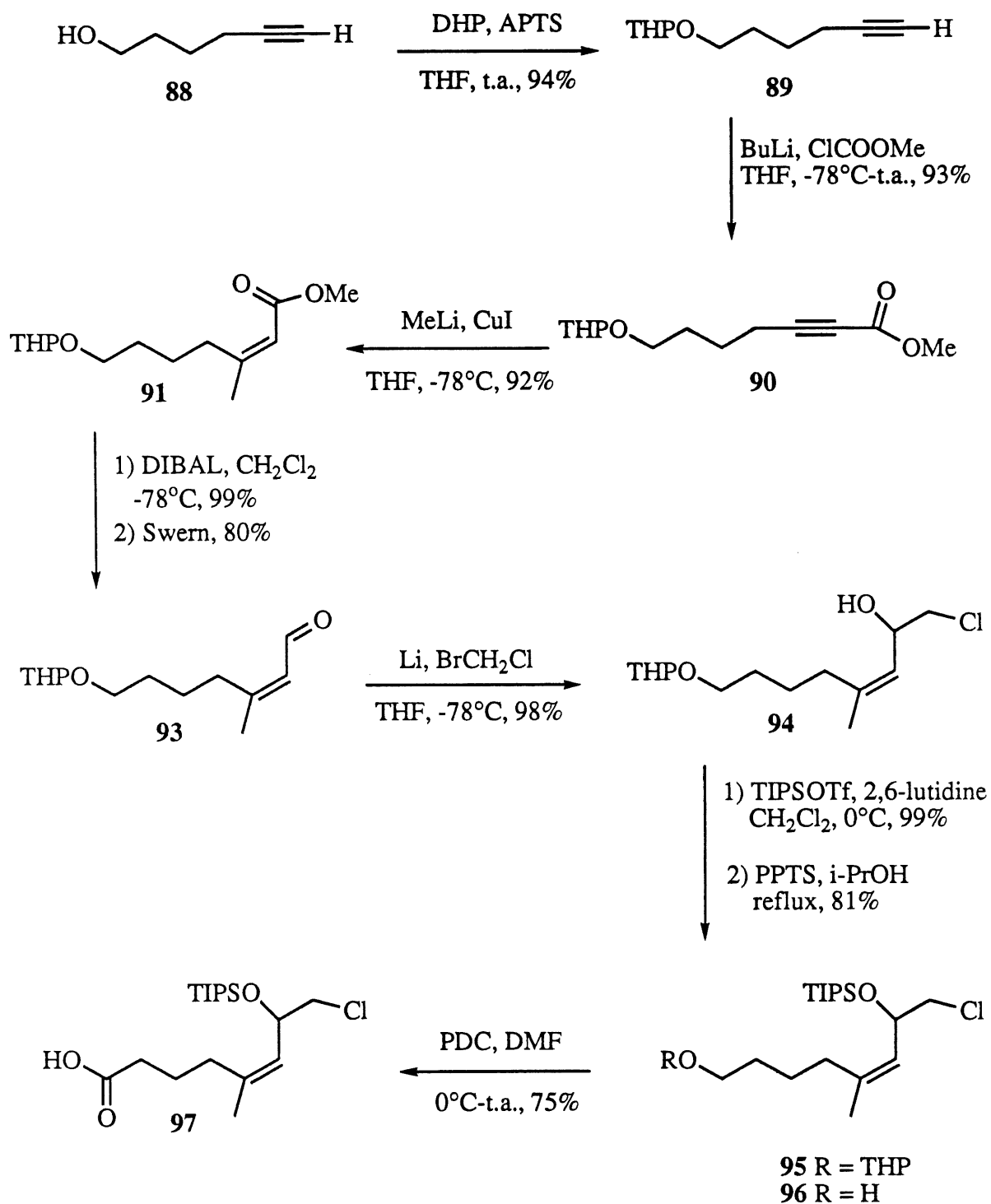
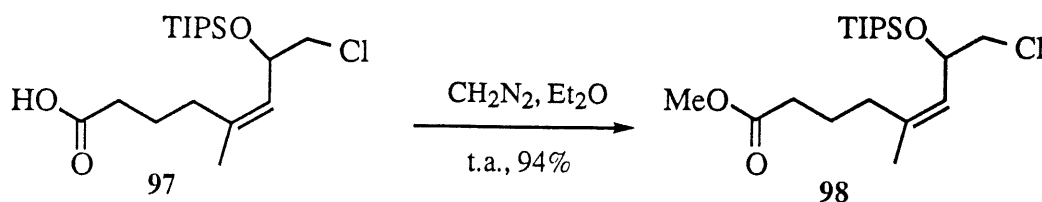


SCHÉMA 21

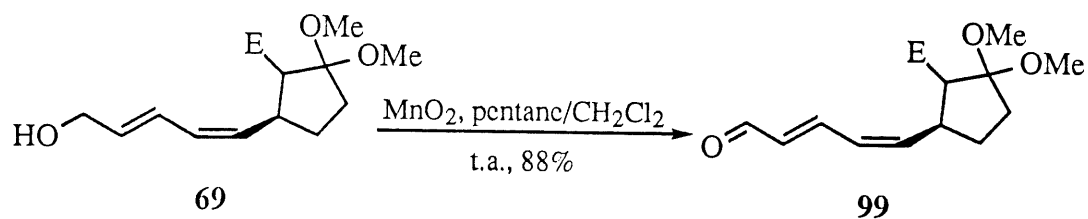
ensuite oxydé à l'acide carboxylique **97** à l'aide du dichromate de pyridinium dans le DMF (36).

L'acide ainsi obtenu fut traité avec du diazométhane pour donner l'ester méthylique correspondant **98** dans un rendement de 94%.



### SCHÉMA 22

L'alcool allylique **69** fut utilisé comme diène. Toutefois, au lieu de procéder à la chloruration de celui-ci, il fut oxydé avec le dioxyde de manganèse dans un mélange 4:1 de pentane/dichlorométhane pour donner l'aldéhyde insaturé **99**.



### SCHÉMA 23



### 3.3 COUPLAGE

Plusieurs conditions furent utilisées pour tenter de coupler les synthons **98** et **99** mais sans succès (schéma 25). Les bases utilisées étaient: LDA, LiHMDS, KHMDS, KH et Bu<sub>2</sub>BOTf avec TEA. Devant cette résistance à coupler, le diénophile fut changé légèrement. L'acide **97** fut traité avec le chlorure d'oxalyle pour générer le chlorure d'acide lequel fut ajouté à l'anion de l'auxiliaire de Evans préalablement formé. Le composé **100** fut isolé dans un rendement de 66% (non-optimisé) (schéma 24). Encore une fois, toute tentative de coupler le diénophile **100** avec le diène fut vaine (schéma 25). Cette séquence qui s'annonçait très prometteuse dut donc être abandonnée.

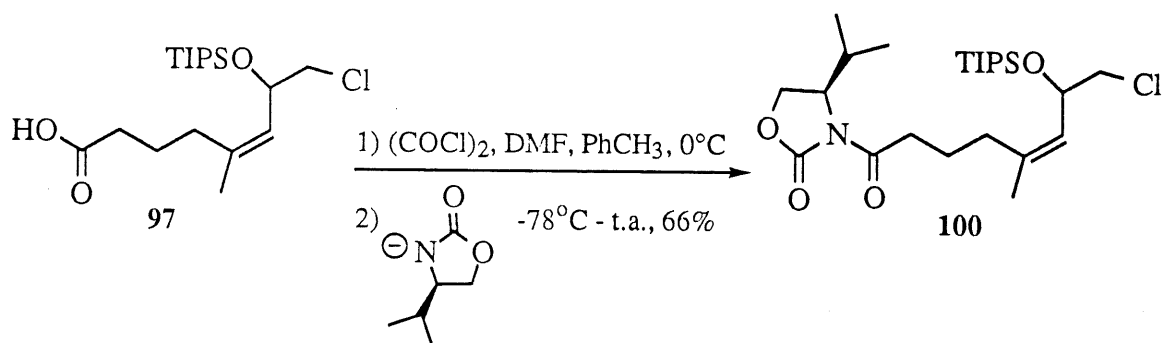


SCHÉMA 24

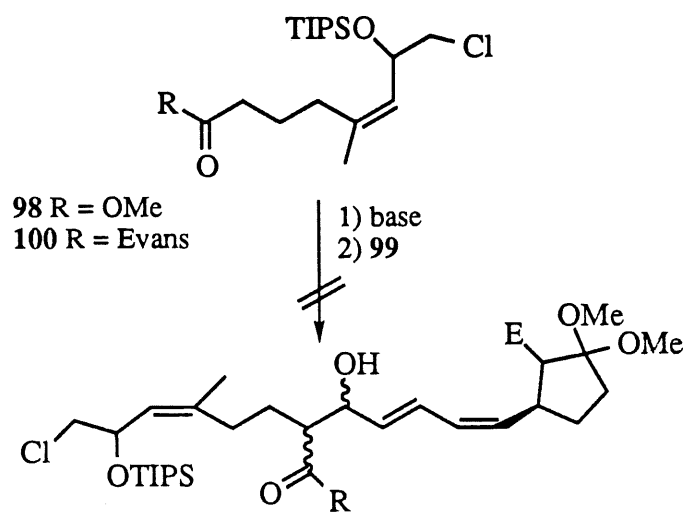


SCHÉMA 25

## CHAPITRE 4

### ÉTUDE DE LA FONCTION DITHIANE COMME CONNECTEUR

#### 4.1 RÉTROSYNTHÈSE

L'échec précédent nous força donc à repenser notre stratégie. L'idée d'utiliser le diène aldéhyde **99** pour générer un alcool après couplage fut conservée. Il fallait maintenant trouver un diénophile adéquat qui permettrait à la fois de faire le couplage avec l'aldéhyde et d'obtenir la cétone par la suite. Le réactif umpolung (37) dithiane fut choisi. Ainsi, l'énone **105** (schéma 26) pourrait provenir de l'hydrolyse du dithiane et de l'élimination de l'alcool en C-4. Le tétracycle **124** pourrait être obtenu via la réaction de DATA sur le macrocycle **123**. Celui-ci pourrait être généré par la macrocyclisation entre le  $\beta$ -céto-ester et la chlorocétone du composé **122**. Ce dernier pourrait provenir du couplage du dithiane **115** et de l'aldéhyde **99**.

#### 4.2 SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

Le début de la synthèse est basé sur une séquence initialement développée par un collègue de laboratoire (Louis Barriault) (21). La séquence débute avec l'acétate de néryle (**106**) (schéma 27) qui subit une époxydation sélective de la double liaison la plus riche en électrons par le mCPBA. L'époxyde obtenu **107** fut ensuite ouvert en milieu aqueux acide pour donner le diol **108**. Le diol subit ensuite un clivage oxydatif sous l'effet de l'acide periodique pour générer l'aldéhyde **109**. Celui-ci fut protégé sous forme de diméthylacétal et l'acétate fut ensuite hydrolysé dans le méthanol et le carbonate de potassium. À ce stade une première chromatographie fut effectuée, toutes les étapes précédentes ne nécessitant aucune purification. L'alcool allylique **110** fut ensuite oxydé dans les conditions de Swern et l'aldéhyde obtenu subit l'addition du chlorométhane de lithium pour donner la chlorohydrine **112**. L'alcool

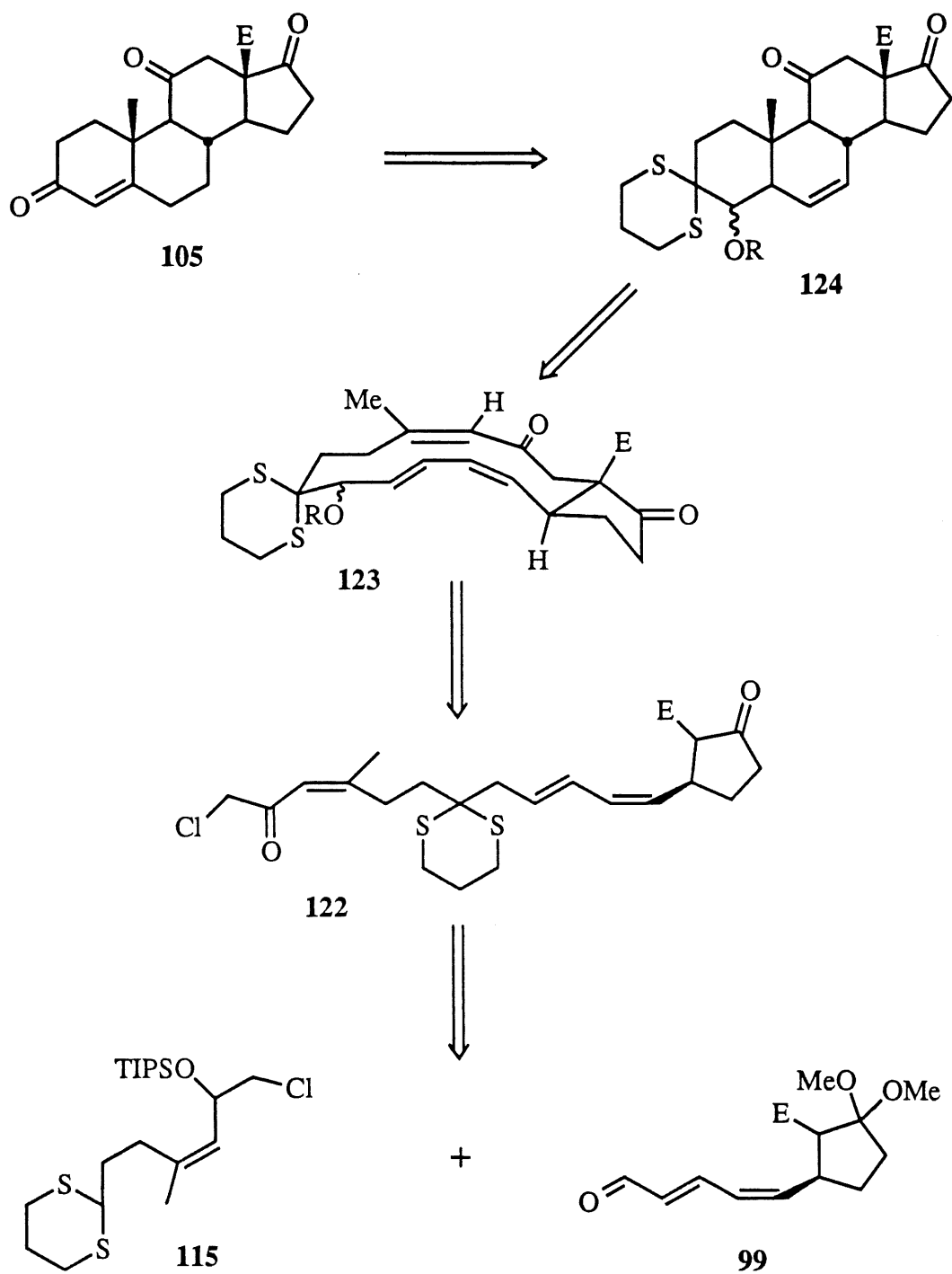
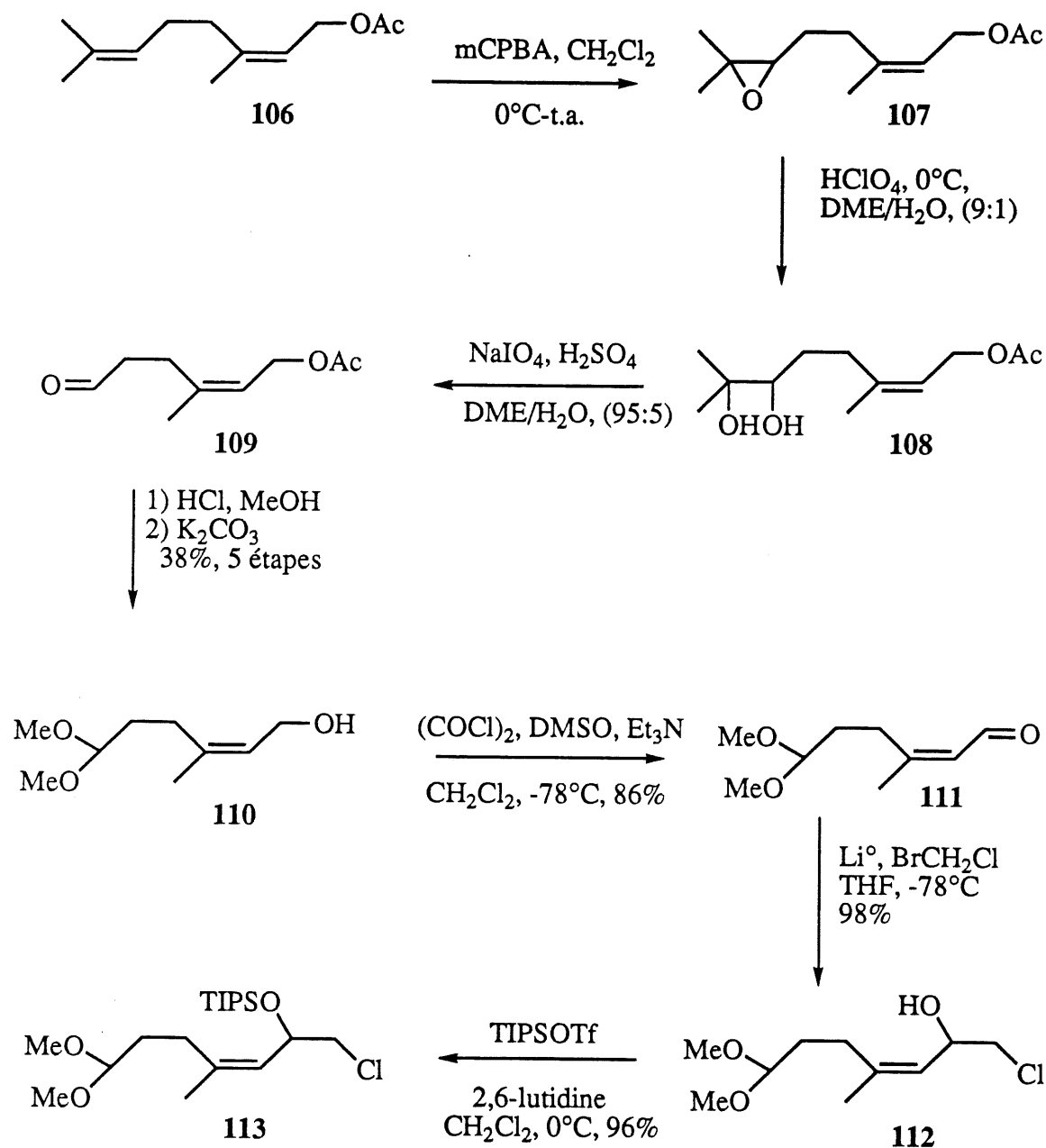


SCHÉMA 26



SCH\u00c9MA 27

nouvellement formé fut protégé sous forme d'éther silylé et le diméthylacétal **113** hydrolysé dans le dichlorométhane et quelques gouttes d'un mélange 1:1 d'eau et d'acide trifluoroacétique. Plusieurs conditions furent ensuite tentées pour protéger l'aldéhyde **114** sous forme de dithiane (schéma 28) (tableau 3).

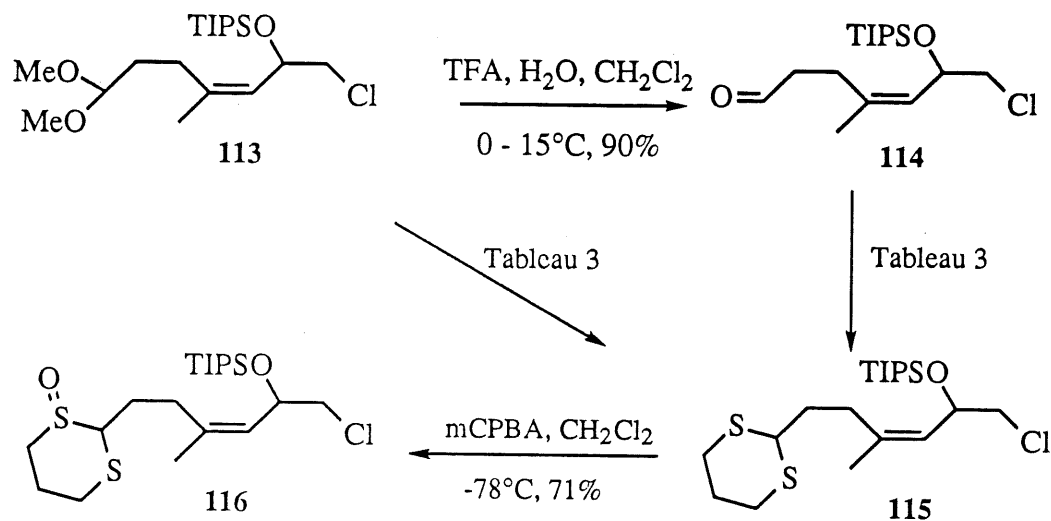


SCHÉMA 28

Essai	Substrat	Conditions	Rendement
1	<b>114</b>	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	décomp.
2	<b>114</b>	TMSS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> STMS, ZnI <sub>2</sub>	38%
3	<b>114</b>	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, HOAc, APTS	64%
4	<b>113</b>	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	~20%
5	<b>113</b>	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, WCl <sub>6</sub>	<b>113</b>
6	<b>113</b>	HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SH, HOAc, APTS	68%

Tableau 3 : Formation du dithiane.

Aucune des méthodes usuelles ne s'est avérée vraiment efficace pour effectuer la transformation. Certaines méthodes connues pour transacétaliser furent donc tentées sur l'acétal **113** mais sans succès (pour l'essai 5, la qualité du chlorure de tungstène utilisé est mise en doute). En regardant les résultats obtenus, on remarque que dans les conditions de l'essai 3 pour former le dithiane, un diméthylacétal devrait être clivé. Ces conditions (non rapportées dans la littérature) furent donc essayées sur l'acétal **113**. À notre joie, la réaction procéda rapidement (une heure) pour donner le thioacétal **115** dans un rendement de 68% (tableau 3) (schéma 28).

### 4.3 SYNTHÈSE DU TRIÈNE ACYCLIQUE TCC

Différentes conditions furent tentées afin de coupler le nouveau diénophile sur l'aldéhyde **99**. La réaction ne voulant pas procéder, une variante fut apportée, soit l'oxydation d'un des soufre du dithiane en sulfoxyde (**38**). Ceci fut réalisé à l'aide de mCPBA à  $-78^{\circ}\text{C}$  (schéma 28). Une fois le composé **116** en main, le couplage fut essayé à nouveau. L'anion du sulfoxyde fut fait avec le butyllithium à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 15 minutes. L'aldéhyde fut ensuite ajouté et la réaction arrêtée après 15 minutes supplémentaires d'agitation. Par chromatographie sur couche mince le mélange réactionnel présentait 4 taches. La moins polaire était un produit secondaire inconnu, la deuxième et la troisième constituaient (à notre grand plaisir) le bon produit et la quatrième était le diénophile de départ en excès. Le diénophile de départ (**116**) comporte trois centres chiraux non contrôlés, soit le carbone en  $\alpha$  du OTIPS, le soufre oxydé et le carbone entre les deux soufres. Lors du couplage avec le diène, un nouveau centre chiral non contrôlé est créé en plus des deux déjà présents sur le cycle à 5 membres. Nous obtenons donc 6 centres chiraux dont seulement deux sont contrôlés, donc une possibilité de 16 produits différents qui sont probablement tous présents dans le mélange réactionnel. Nos 16 produits étaient donc séparés par CCM en 2 groupes ayant des  $R_f$  et des spectres RMN différents. Ils furent séparés par chromatographie sur gel de silice et **117a** (53%) et **117b** (23%) furent isolés. Ces deux groupes d'alcools furent protégés séparément sous forme de méthoxy puis traités à l'aide du tétraiodure de diphosphore

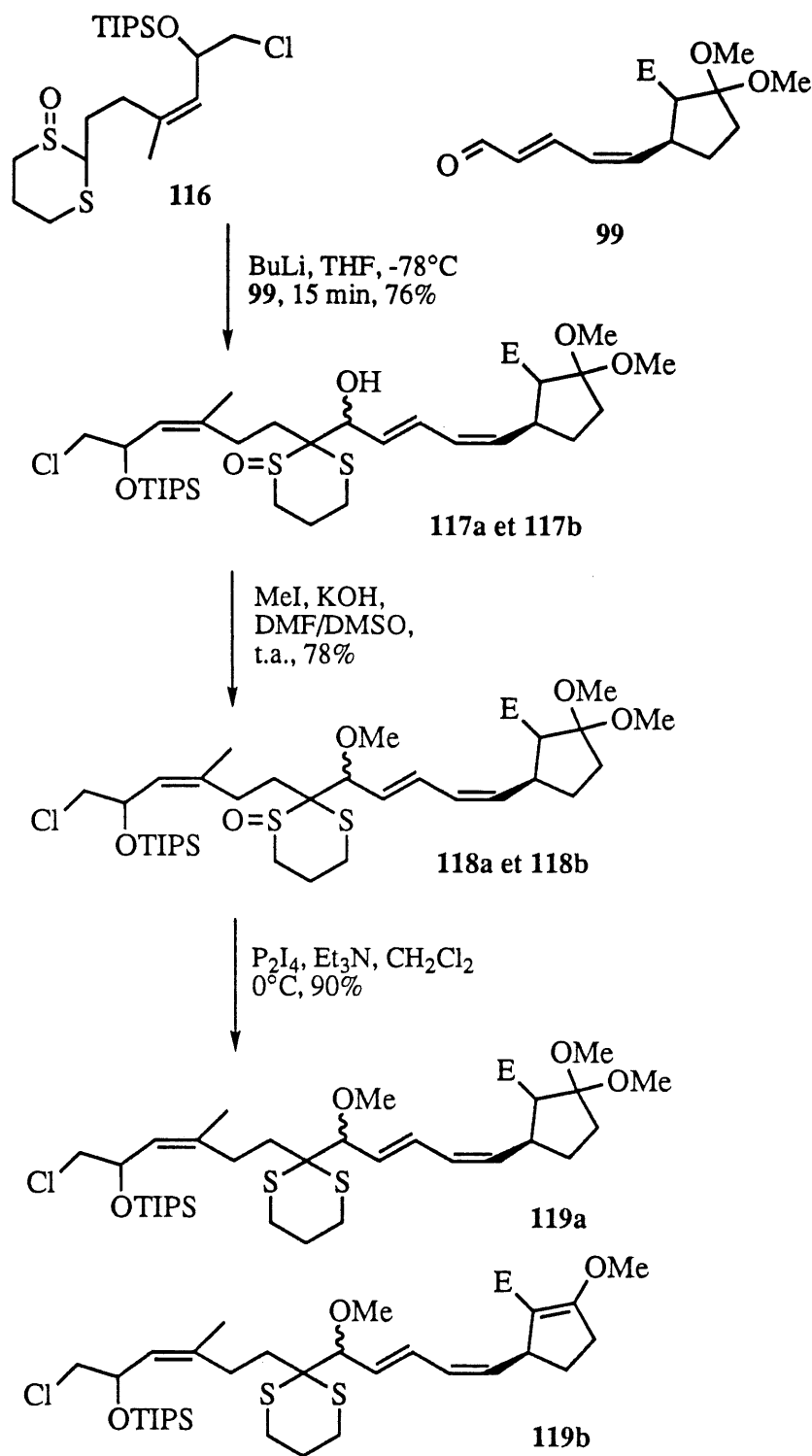


SCHÉMA 29



pour réduire le sulfoxyde. Les deux mêmes produits furent alors isolés de chaque réaction (la réaction détruisant deux des centres chiraux non contrôlés, démontrant du même coup que la différence de  $R_f$  était dû au mélange de diastéréoisomères créés par le sulfoxyde). Le moins polaire était le bon produit **119a** (sous forme de mélange au centre pro C-4) et le plus polaire un produit secondaire non identifié avec certitude mais avec une structure présumée correspondant à **119b** (sous forme de mélange au centre pro C-4). La molécule se fragmentant très facilement, le spectre de masse ne put que fournir des fragments et jamais l'ion moléculaire; la masse moléculaire de ces produits (**118-122**) est donc non confirmée avec exactitude par le spectre de masse. Les produits **119a** et **119b** furent traités séparément à l'aide de l'acide trifluoroacétique et d'eau dans le dichlorométhane afin de cliver le diméthylacétal et générèrent le même produit, soit le  $\beta$ -cétoester **120**. Une seule tache était visible par CCM mais 2 produits détectables par RMN. En effet les centres pro C-13 et C-14 sont contrôlés, un mélange au centre pro C-4 est détectable par RMN  $^1\text{H}$  (2 pics pour le méthyle) et un mélange au centre pro C-11 non détectable. Les produits des deux réactions furent tout de même traités séparément pour enlever le groupement silylé afin de s'assurer qu'il s'agissait bien du même produit. Ils furent donc traités à  $-20^\circ\text{C}$  avec le fluorure de tétrabutylammonium pour régénérer la chlorohydrine **121**. Les deux produits présentant des spectres RMN, IR et de masse (sans montrer l'ion moléculaire) identiques, ils furent combinés pour l'oxydation en chlorocétone. L'oxydation usuelle avec le réactif de Dess-Martin (tableau 4) ne donna pas le produit escompté mais plutôt un mélange de produits beaucoup plus polaires, sans doute le résultat de l'oxydation des soufres du dithiane.

Essai	Réactif	Rendement
1	Dess-Martin	suroxydation
2	$\text{MnO}_2$	<b>121</b> + X
3	TFAA, DMSO, $\text{Et}_3\text{N}$	72%

Tableau 4 : Oxydation de la chlorohydrine.

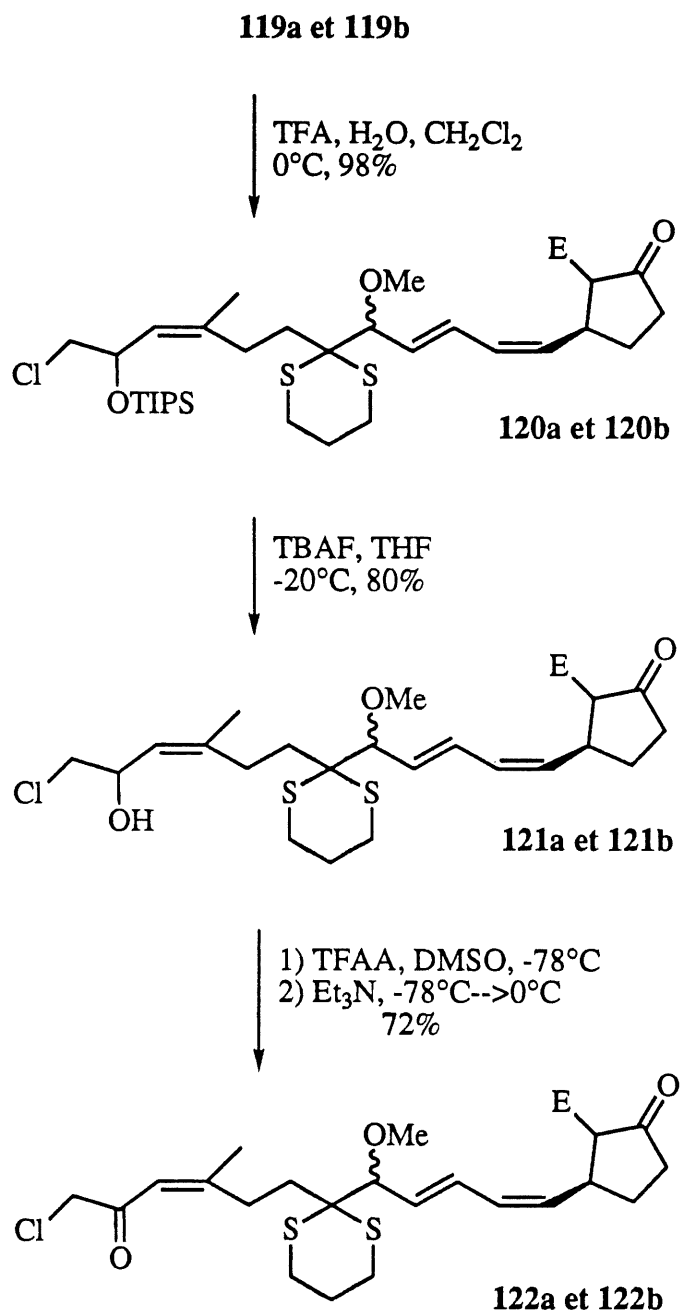


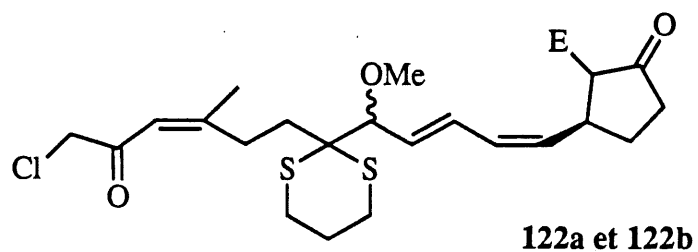
SCHÉMA 30

L'oxydation à l'aide du dioxyde de manganèse donna quant à elle des produits secondaires non identifiés. L'emploi d'une procédure de Swern modifiée (39), utilisant l'anhydride trifluoroacétique plutôt que le chlorure d'oxalyle, permit d'isoler la chlorocétone dans un rendement de 72% ainsi qu'un produit secondaire non identifié.

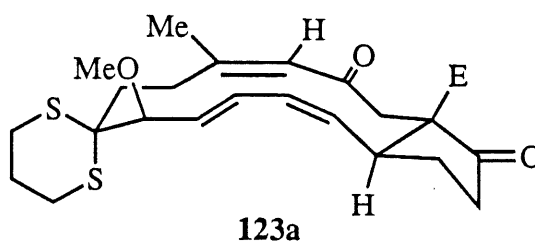
#### 4.4 MACROCYCLISATION ET CYCLOADDITION

Une fois la chlorocétone obtenue, la macrocyclisation fut effectuée en additionnant le substrat pendant 2 heures à un mélange de carbonate de césium dans l'acétonitrile à 40°C pour générer deux produits distincts, soit **123a** et **123b** (schéma 31) séparables par chromatographie. Les deux produits étaient chacun un macrocycle, l'un avec le méthoxy pro C-4 en  $\alpha$  et l'autre en  $\beta$ . La structure et l'assignation des protons furent confirmées par le spectre COSY. On voit bien sur celui-ci que le proton en pro C-4 (dd, 5.82 ppm) est couplé avec celui en pro C-5 (d, 3.89 ppm) alors que pour le spectre de l'autre diastéréoisomère le proton pro C-4 (dd, 5.95 ppm) et celui pro C-5 (d, 4.10 ppm) sont aussi couplés mais avec des constantes de couplage différentes. Les deux spectres sont donc tout-à-fait semblables à l'exception des protons pro C-4 et pro C-5 confirmant notre présomption de départ que les deux produits étaient bel et bien des macrocycles épimères à la position pro-C4.

Les macrocycles furent ensuite placés dans le toluène dans des tubes scellés et chauffés à 223°C pendant 16 h dans le but d'effectuer la réaction de DATA (schéma 32). Malheureusement la réaction ne donna que du produit de départ et de la décomposition. Ce résultat est probablement dû à une énergie d'activation trop élevée reliée aux interactions entre le dithiane, le méthoxy et le méthyle sur la double liaison à l'état de transition. Des essais à de plus hautes températures ne firent qu'accentuer la décomposition. Toutefois, un des isomères (celui ayant le méthoxy équatorial) ne devrait pas présenter beaucoup d'interaction stérique avec le méthyle et devrait donc réagir plus rapidement. Comme cela ne semble pas être le cas, il est possible que le méthoxy désactive le diène par son effet inductif provoquant l'abaissement de l'énergie de la HOMO du diène augmentant ainsi



addition pendant 1.5 h  
 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $40^\circ\text{C}$ ,  $[\ ]=2\text{mM}$   
 70%



+

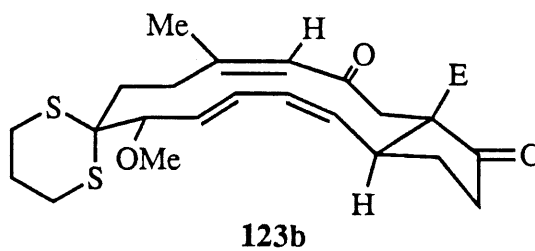


SCHÉMA 31

l'énergie d'activation à l'état de transition. Un effet similaire avait d'ailleurs déjà été noté dans nos laboratoires lors d'études modèles (40).

#### 4.5 TRAVAUX FUTUR

Des travaux sont présentement en cours dans le laboratoire afin de mettre au point les conditions de la réaction de DATA (schéma 32). Une fois l'adduit de Diels-Alder obtenu, la déprotection suivie de l'élimination de l'alcool conduiront à la double liaison désirée en position C-4. Il restera ensuite à former le lactol sur le cycle C à l'aide de l'ester en position C-13 puis à introduire la chaîne des corticostéroïdes en position C-17. De nombreuses méthodes ont été rapportées afin d'effectuer cette transformation (41) (schéma 33).

Si toutefois la réaction de DATA sur **123** ne fonctionnait pas, une approche utilisant le diène chiral **70** et le diénophile **115** ou **116** pourrait être envisagée (schéma 34). En nous fiant à nos expériences passées, le couplage de ces deux synthons, la fonctionnalisation et la macrocyclisation subséquentes ne devraient poser aucun problème. Le macrocycle **129** ne comportant plus de groupe méthoxy à la position C-4, la réaction de DATA devrait de nouveau bien fonctionner. La cétone en position C-3 pourrait ensuite être générée par le clivage du dithiane. Une procédure que nous n'avions pas essayée lors de la première génération de la synthèse (chapitre 1) pourrait ensuite être tentée afin d'introduire la double liaison en position C-4. Cette procédure (schéma 35) fait intervenir une dibromation, suivie de la substitution du brome en position C-2 par un iode puis d'un traitement à la collidine qui réduit l'iodure et élimine le brome. Les rendements de cette séquence varient généralement entre 34 % et 54%. Malgré ses faibles rendements, cette séquence permettrait de débloquer la synthèse. La fonctionnalisation adéquate du stéroïde et l'introduction de la chaîne en position C-17 permettraient par la suite de parvenir à l'aldostérone.

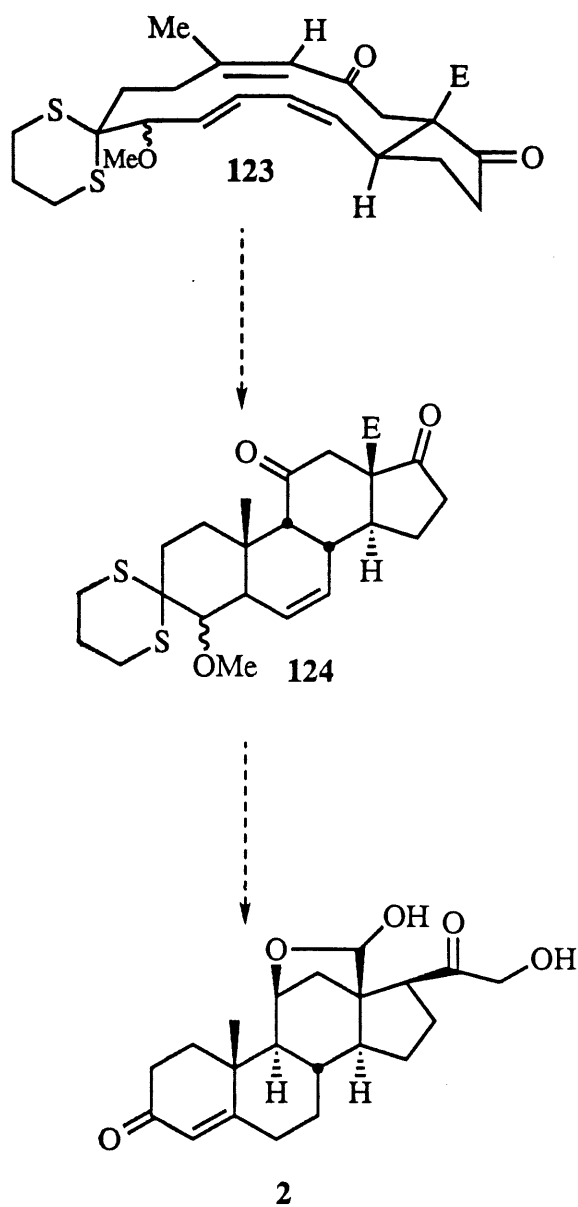


SCHÉMA 32

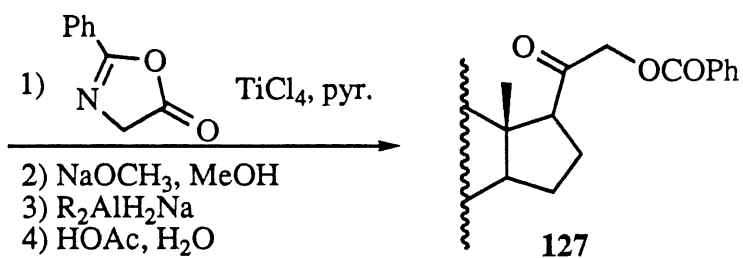
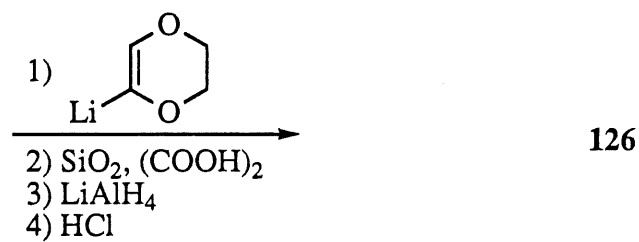
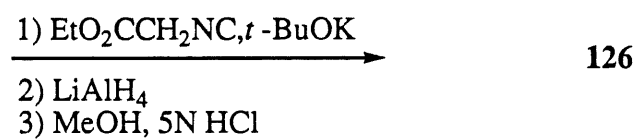
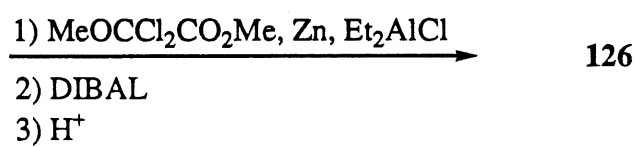
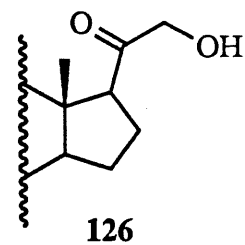
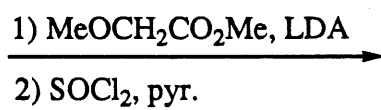
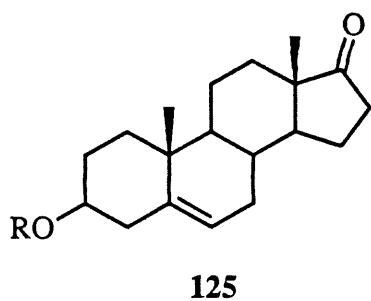


SCHÉMA 33

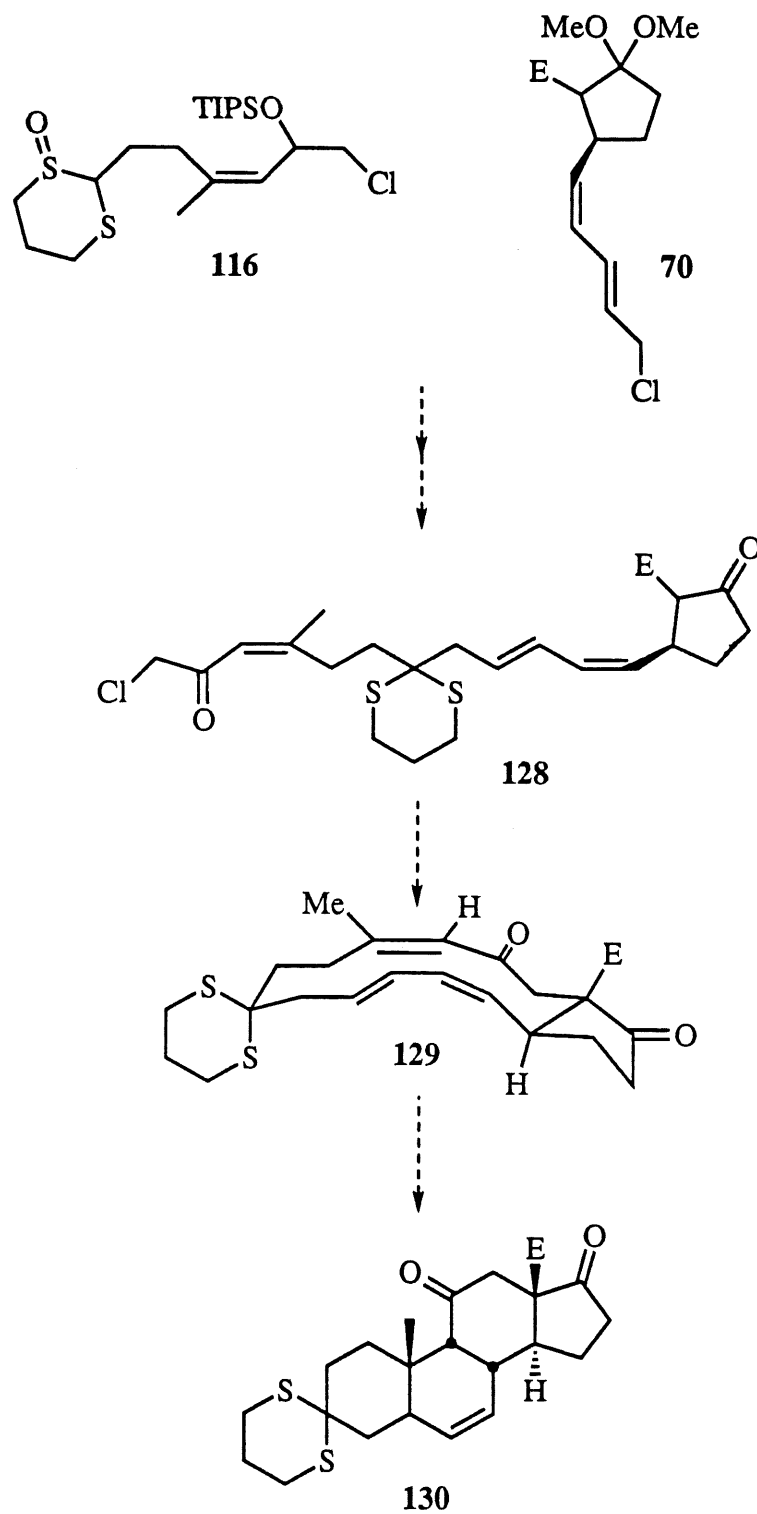


SCHÉMA 34



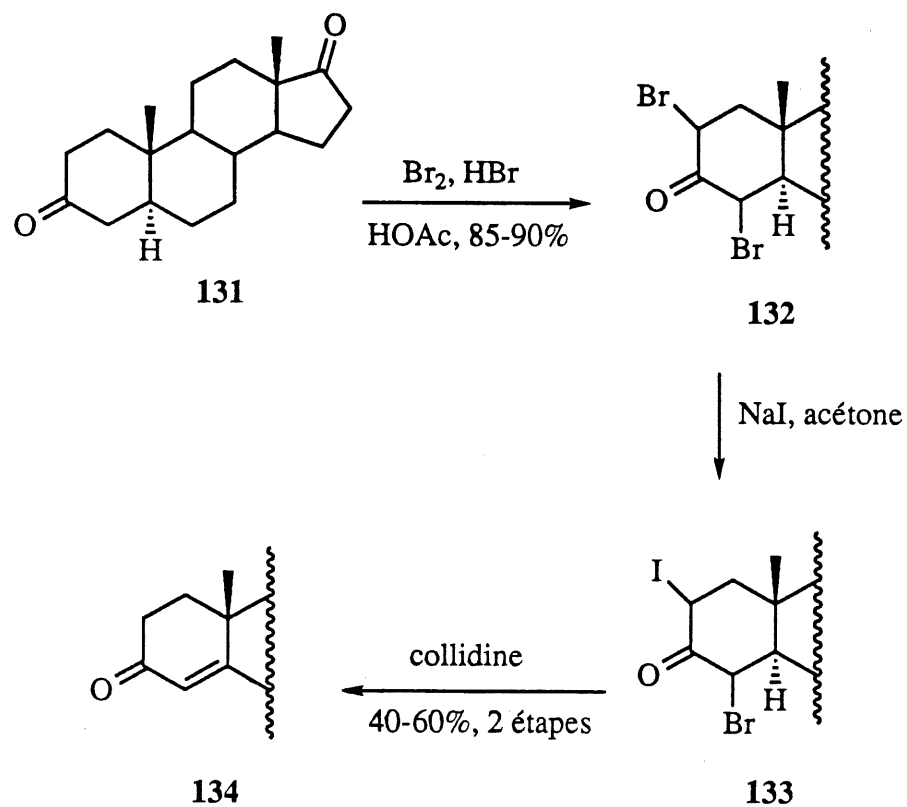


SCHÉMA 35

## CONCLUSION

La synthèse à permis de développer une approche énantiosélective au squelette stéroïdien de l'aldostérone en utilisant un diène chiral. Le contrôle d'un seul centre chiral sur le diène à permis la génération de tous les autres centres chiraux du stéroïde avec une excellente sélectivité.

Nous avons résolu le problème de génération de la cétone à partir d'un malonate en position C-3 en utilisant une fonction dithiane monooxydée comme agent de couplage. Cette dernière étant couplée sur un aldéhyde plutôt que sur un chlorure allylique, un alcool est produit et devrait permettre, par son élimination après la réaction de Diels-Alder transannulaire, de générer la double liaison en C-4(5). Malheureusement l'adduit de Diels-Alder n'a pu être obtenu mais des travaux sont en cours afin de remédier au problème et d'éventuellement compléter la synthèse.

L'achèvement de cette synthèse serait le point culminant de nombreuses études modèles effectuées dans nos laboratoires et permettrait de démontrer la puissance de la réaction de Diels-Alder transannulaire pour la synthèse de molécules naturelles ainsi que de nombreux analogues. Quoique l'élaboration du squelette macrocyclique soit assez longue, le macrocycle obtenu permet un excellent contrôle des centres chiraux générés lors de la réaction de DATA. De plus, la voie de synthèse permettant l'obtention du macrocycle est généralement fort convergente et le raffinement toujours croissant des méthodes de génération de double liaison substituées devrait permettre de construire les macrocycles de plus en plus rapidement.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### REMARQUES GÉNÉRALES

Les réactions ont été effectuées sous une atmosphère inerte (azote ou argon) dans un appareillage sec. Tous les solvants utilisés dans les réactions ont été distillés sous atmosphère inerte (azote ou argon). Le tableau 5 contient les solvants et les agents utilisés pour la purification.

Tableau 5. Méthodes de préparation des solvants anhydres utilisés

Solvants	Agents de distillation	Agents de conservation
Acétonitrile	Hydruire de calcium	Hydruire de calcium
N,N-diméthylformamide	Hydruire de calcium	Hydruire de calcium
Dichlorométhane	Hydruire de calcium	Hydruire de calcium
Éther	Hydruire d'aluminium et de lithium	Sodium et benzophénone
Isopropanol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-----
Méthanol	Magnésium	Magnésium
Tétrahydrofurane	Hydruire d'aluminium et de lithium	Sodium et benzophénone
Toluène	Hydruire de calcium	Hydruire de calcium

Les solvants et les réactifs liquides sensibles à l'oxygène ou à l'air ont tous été transférés à l'aide d'une seringue ou ont été canulés sous atmosphère inerte.

Les chromatographies analytiques (0.25 mm) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice Merck 60F-250. Les plaques chromatographiques ont été révélées à l'aide d'une lampe à rayon ultra-violet et/ou par trempage dans une solution d'acide phosphomolybdique (10% éthanol) ou dans une solution 1% de vanilline dans un mélange  $H_2O/H_2SO_4/MeOH$  (1:1:2) ou dans une solution de molybdate cérique puis chauffées sur une plaque chauffante.

Les chromatographies-éclair ont été réalisées avec du gel de silice Merck Kieselgel (230-400 Mesh A.S.T.M.). Les spectres infrarouges ont été enregistrés sous forme de film, sans solvant, sur des pastilles de chlorure de sodium avec l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Les spectres de masse (basse et haute résolutions) ont été enregistrés avec un spectromètre micromass ZAB-1F modèle VG. L'abréviation  $M^+$  représente l'ion moléculaire.

L'appareil de chromatographie en phase gazeuse utilisé était de marque Hewlett Packard série II modèle 5890. Les points de fusion ont été obtenus à l'aide d'un appareil à point de fusion Büchi Schmelz punk bestimmungs calibré avec l'acide malonique à 135-137°C.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de protons  $^1H$  (300.13 MHz) et de carbone  $^{13}C$  (75.47 MHz) ont été réalisés avec un spectromètre Brüker AC-300 à 25°C en utilisant le chloroforme deutéré ( $CDCl_3$ ) comme solvant et référence interne; 7.26 ppm pour  $^1H$  et 77.0 pour  $^{13}C$ .

Le solvant est indiqué dans chaque cas. Pour chaque signal, on donne: le déplacement chimique en partie par million (ppm), le nombre de protons présents, la multiplicité du signal, les constantes de couplage (J) en Hz ainsi que l'assignation des protons correspondants

(lorsque possible). Afin d'alléger la partie expérimentale, les abréviations suivantes sont employées pour désigner les multiplicités (voir le tableau 6).

**Tableau 6. Abréviations utilisées pour déterminer les multiplicités**

Abréviation	Terme complet
s	singulet
d	doublet
dd	doublet de doublets
ddd	doublet de doublets de doublets
dt	doublet de triplets
t	triplet
q	quadruplet
m	multiplet

## PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 1

### MODE OPÉRATOIRE

### FONCTIONNALISATION DU STÉROÏDE

Les parties expérimentales et la caractérisation des produits du chapitre 1 non rapportées ci-bas sont disponibles dans la thèse de Michel Couturier.

#### **rac-3,3-Bis(méthoxycarbonyl)-18-oxo-5 $\alpha$ ,9 $\beta$ -androst-6-èn-11,17-dione (30)**

Une solution du macrocycle **29** (207 mg, 464  $\mu$ mol) dans le toluène dégazé (220 mL) fut chauffée 24 h à 223°C dans une bombe thermique. La solution fut ensuite refroidie, concentrée par évaporation du solvant puis purifiée sur une colonne de gel de silice (toluène-acétate d'éthyle, 8:2) par chromatographie-éclair pour donner le stéroïde **30** sous forme de solide blanc (164 mg, 79%).

#### **rac-11 $\beta$ -Hydroxy-3,17-oxo-5 $\alpha$ -androstan-18-oic acid-18,11-lactone (41)**

À une solution de la cétone **40** (10 mg, 28  $\mu$ mole) dans l'acétone (4 mL) fut ajouté l'acide chlorhydrique concentré (~10 gouttes) et de l'eau (~10 gouttes). La solution fut agitée pendant 6 h à 50°C puis traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant pour donner la dicétone **41** sous forme de cristaux blanc (8.2 mg, 93%).

Formule brute: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 4.97 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHOC}(\text{O})$ ), 2.89 (1H, dd,  $J = 11.4, 5.9$  Hz), 2.74-0.78 (19H, m), 1.13 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 212.1, 210.3, 173.1, 76.2, 60.0, 55.3, 49.1, 46.2, 43.9, 39.7, 38.4, 38.3, 37.6, 35.7, 30.0, 29.7, 28.2, 23.4, 12.2.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 2859, 1772, 1742, 1716, 1459, 1367, 1146.

SM (m/e): 316 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte théorique: 316.1674 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 316.1680 ( $\text{M}^+$ ).

**rac-3-Ethylènedioxy-11 $\beta$ -hydroxy-17-oxo-5 $\alpha$ -androstan-18-oic acid-18,11-lactone (42)**

À une solution de dicétone **41** (8 mg, 25  $\mu\text{mol}$ ) dans le tétrahydrofurane à la température ambiante furent ajoutés le 2,2 diméthyl-1,3-dioxolane (14  $\mu\text{L}$ , 127  $\mu\text{mol}$ ) et une solution d'acide chlorhydrique (4N dans le THF, 6  $\mu\text{L}$ , 25  $\mu\text{mol}$ ). La réaction fut agitée 18 h à cette température, traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant pour donner la cétone **42** sous forme de cristaux blancs (7.7 mg, 84%).

Formule brute:  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 4.93 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CHOC}(\text{O})$ ), 3.94-3.91 (4H, m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.86 (1H, dd,  $J = 11.4, 5.9$  Hz), 2.65-0.79 (19H, m), 0.93 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 212.5, 173.3, 108.8, 76.3, 64.3, 64.1, 55.5, 49.3, 43.5, 39.8, 38.4, 37.6, 37.3, 36.0, 30.8, 30.3, 29.7, 29.6, 27.9, 23.4, 12.1.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2919, 2861, 1772, 1743, 1461, 1096.

SM (m/e): 360 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte théorique: 360.1937 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 360.1928 ( $\text{M}^+$ ).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 2

### MODE OPÉRATOIRE

### SYNTHÈSE DE L'AUXILIAIRE CHIRAL

#### Camphorequinone (**51**)

À une solution de *d*-camphre (89 g, 585 mmol) dans l'anhydride acétique (100 mL) dans un ballon tricol sous agitation mécanique fut ajouté à la température ambiante le dioxyde de sélénium (91 g, 820 mmol). Le mélange fut agité 15 h à reflux après quoi une autre portion de dioxyde de sélénium (30 g, 270 mmol) fut ajoutée. Le mélange fut agité 24 h supplémentaire après quoi il fut filtré et le résidu lavé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat fut neutralisé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (70 g NaOH, 800 mL H<sub>2</sub>O). La solution fut extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, lavées à la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant pour donner la dicétone **51** sous forme d'un solide jaune (96 g, 99%).

Formule brute: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>.

$[\alpha]_D^{22} = -98.96$  (c = 1.11, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.63 (1H, d, J = 5.3 Hz, CHC(O)), 2.21-2.11 (1H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.70-1.61 (2H, m), 1.11 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.93 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 205.0, 202.0, 58.6, 57.9, 42.6, 29.9, 22.2, 21.1, 17.4, 8.7.

IR (film, ν cm<sup>-1</sup>): 2969, 2933, 1769, 1747.

SM (m/e): 166 (M<sup>+</sup>).

Masse exacte théorique: 166.0994 (M<sup>+</sup>).



Masse exacte expérimentale: 166.0990 ( $M^+$ ).

### Céto-imine (52)

Une solution de la dicétone **51** (96 g, 578 mmol) et de la 3,5-diméthylaniline (72 mL, 578 mmol) dans le toluène (150 mL) dans un montage Dean-Stark fut portée à reflux pendant 18 h après quoi la solution fut concentrée par évaporation du solvant pour donner un solide brunâtre (155.6 g, >99%).

Formule brute:  $C_{18}H_{23}NO$ .

$[\alpha]_D^{22} = +601.8$  ( $c = 1.99$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.79 (1H, s, ArH), 6.51 (2H, s, ArH), 2.81 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz,  $CHC(N)$ ), 2.30 (6H, s, Ar- $CH_3$ ), 2.11-2.02 (1H, m), 1.89-1.78 (1H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.09 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.97 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.89 (3H, s,  $CH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 206.5, 171.4, 149.6, 138.5, 126.9, 117.9, 58.1, 50.0, 44.5, 30.1, 24.4, 21.4, 20.9, 17.5, 9.1.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2955, 2872, 1755, 1590, 1449.

SM ( $m/e$ ): 269 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique: 269.1780 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 269.1783 ( $M^+$ ).

### Céto-amine (53)

À une solution de l'imine **52** (155 g, 575 mmol) dans le toluène (1 L) ont été ajouté lentement à 0°C le zinc (dust, <10 micron), (189 g, 2.89 mole) et l'acide acétique (100 mL). Le mélange fut agité pendant 15 h à la température ambiante puis filtré sur célite. Le filtrat fut neutralisé avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (50 g NaOH, 600 mL  $H_2O$ ). La solution fut extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, lavées à la

saumure, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant pour donner un solide jaunâtre (156 g, >99%).

Formule brute:  $C_{18}H_{25}NO$ .

$[\alpha]_D^{22} = + 88.09$  ( $c = 1.29$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.44 (1H, s, ArH), 6.31 (2H, s, ArH), 3.99 (1H, s, NH), 3.96 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz, NH-CH), 2.55 (1H, t,  $J = 4.0$  Hz, CHCHNH), 2.28 (6H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.84-1.66 (3H, m), 1.38-1.29 (1H, m), 1.09 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 218.4, 147.9, 138.9, 120.0, 111.2, 62.3, 58.4, 48.7, 44.2, 32.6, 21.4, 19.8, 19.4, 18.8, 9.3.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3385, 2961, 2871, 1745, 1603, 1474, 1340, 1041.

SM (m/e): 271 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique: 271.1936 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 271.1941 ( $M^+$ ).

#### Alcool-amine (54)

À une solution de la cétone **53** (156 g, 575 mmol) dans l'éthanol absolu (2.8 L) à 0°C, fut ajouté le borohydrure de sodium (44 g, 1.15 mole). Le mélange fut agité pendant 15 h à la température ambiante puis une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium fut ajoutée. L'éthanol fut évaporé et le mélange résultant extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant pour donner un mélange isomérique (3.1:1) de deux alcool (155 g, 98%).

Caractérisation de l'isomère majoritaire

Formule brute:  $C_{18}H_{27}NO$ .

$[\alpha]_D^{22} = + 46.38$  ( $c = 1.29$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.44 (1H, s, ArH), 6.34 (2H, s, ArH), 4.28 (1H, s, NH), 3.96 (1H, d,  $J = 9.7$  Hz,  $\text{CH-OH}$ ), 3.78 (1H, dd,  $J = 9.7$  et 3.8 Hz,  $\text{CH-NH}$ ), 2.64 (1H, s, OH), 2.25 (6H, s, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.95-1.81 (2H, m), 1.59-1.43 (2H, m), 1.20 (1H, tdd,  $J = 11.8, 5.0$  et 1.7 Hz), 1.01 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 147.8, 139.0, 120.6, 112.1, 73.8, 55.0, 49.9, 49.0, 45.4, 25.4, 21.5, 20.0, 19.4, 18.5, 14.3.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3510-3300, 2951, 1601, 1477.

### Alcool-amine (55)

À une solution de l'alcool **54** (154.6, 565 mmol) dans le chloroforme (2 L) furent ajoutés le chlorure de benzènesulfonyle (108 mL, 846 mmol), la pyridine (69 mL, 853 mmol) et la diméthylaminopyridine (4.8 g, 39 mmol). La solution fut agitée à la température ambiante pendant 18 h après quoi elle fut concentrée et diluée dans l'acétate d'éthyle. La phase organique fut lavée une fois à l'eau et deux fois avec une solution de sulfate de cuivre puis séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation du solvant pour donner un solide impur (~240 g) qui fut utilisé directement pour l'étape suivante.

Voir **57** pour la caractérisation de l'isomère majoritaire (alcool endo)

Isomère minoritaire (alcool exo) (**55b**).

Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 37.17$  ( $c = 1.15$ , MeOH).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.61-7.56 (1H, m,  $\text{SO}_2\text{ArH}$ ), 7.52-7.41 (4H, m,  $\text{SO}_2\text{ArH}$ ), 6.87 (1H, s, NArH), 3.93 (1H, m,  $\text{CHN}$ ), 3.85 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 2.19 (6H, s, 2xAr- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (1H, t,  $J = 4.2$  Hz,  $\text{CHCHN}$ ), 1.62-1.11 (4H, m), 1.08 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.89 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.76 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 139.5, 137.8, 136.2, 132.9, 129.6, 128.7, 127.9, 83.9, 71.4, 50.2, 46.1, 34.9, 21.1, 20.4, 20.0, 11.8.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3542, 2958, 1610, 1479, 1446, 1351, 1167, 1091.

SM (m/e): 413 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte théorique: 413.2024 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 413.2027 ( $\text{M}^+$ ).

### Céto-amine (56)

À une solution de l'alcool brut **55** (~234 g, 565 mmol) dans l'acétone (2 L) à 0°C fut ajouté le réactif de Jones jusqu'à la disparition du produit de départ (1 h). La solution fut ensuite agitée 15 min à la température ambiante puis l'excès d'oxydant neutralisé par l'ajout de MeOH. Le mélange fut filtré sur un pain de silice et le résidu extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et à la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant pour donner un solide brunâtre (~232 g) qui fut utilisé directement pour l'étape suivante.

Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.97$  ( $c = 1.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.73-7.70 (2H, m,  $\text{SO}_2\text{ArH}$ ), 7.50-7.48 (1H, m,  $\text{SO}_2\text{ArH}$ ), 7.42-7.37 (2H, m,  $\text{SO}_2\text{ArH}$ ), 6.87 (1H, s,  $\text{NArH}$ ), 6.71 (2H, s,  $\text{NArH}$ ), 4.51 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz,  $\text{CHN}$ ), 2.35 (1H, t,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{CHCHN}$ ), 2.16 (6H, s,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 1.81-1.23 (4H, m), 0.94 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.85 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 0.83 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 212.2, 139.7, 138.4, 138.3, 132.6, 130.4, 129.1, 128.3, 128.2, 68.0, 58.9, 49.3, 43.9, 29.7, 21.1, 20.4, 19.5, 19.3, 14.2, 9.6.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2961, 2872, 1750, 1609, 1594, 1447, 1347, 1165, 1092.

SM (m/e): 383 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ ).

Masse exacte théorique: 383.1919 ( $\text{M}^+ - \text{CO}$ ).

Masse exacte expérimentale: 383.1922 ( $M^+ - CO$ ).

**(1R,2R,3S)-(-)-3-[N-Benzènesulfonyl-N-(3,5-diméthylphényl)amino]-2-bornanol (57)**

À une solution de la cétone **56** (~232 g, 565 mmol) dans l'éthanol 95% (2.5 L) à 0°C fut ajouté le borohydrure de sodium (64.3 g, 1.7 mole) par petite portion. La solution fut agitée 30 h à la température ambiante. La solution fut alors refroidie à 0°C et l'excès de réducteur détruit par addition d'une solution d'acide citrique 0.5 M. Le produit solide en suspension fut filtré et le filtrat extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, lavées à la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées, concentrées par évaporation du solvant et combinées au solide récupéré précédemment. Une recristallisation dans l'isopropanol fut effectuée pour donner un solide blanc (136.7 g, 39% pour les trois dernières étapes).

Formule brute:  $C_{24}H_{31}NO_3S$ .

$[\alpha]_D^{22} = -26.87$  ( $c = 1.83$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.63-7.57 (1H, m,  $SO_2ArH$ ), 7.51-7.42 (4H, m,  $SO_2ArH$ ), 7.12 (1H, s,  $NArH$ ), 6.88 (1H, s,  $NArH$ ), 5.84 (1H, s,  $NArH$ ), 4.12 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.92 (1H, ddd,  $J = 7.7, 3.9$  et  $1.4$  Hz,  $CH_2N$ ), 3.57 (1H, s, OH), 2.30 (3H, s, Ar- $CH_3$ ), 2.09 (3H, s, Ar- $CH_3$ ), 2.08-2.00 (1H, m), 1.53 (1H, t,  $J = 3.9$  Hz,  $CHCHNH$ ), 1.27-0.97 (3H, m), 0.94 (6H, s,  $2 \times CH_3$ ), 0.78 (3H, s,  $CH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 138.9, 138.3, 136.9, 135.4, 133.1, 130.8, 129.6, 128.7, 128.3, 126.8, 75.5, 60.9, 50.5, 49.5, 45.2, 25.8, 21.1, 19.6, 19.4, 14.4.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3566, 1608, 1596, 1447, 1343, 1161.

SM (m/e): 413 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique: 413.2024 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 413.2032 ( $M^+$ ).

## SYNTHÈSE DU DIÈNE CHIRAL

### (1R,2R,3S,4S)-{3-[N-Benzènesulfonyl-N-(3,5-diméthylphényl)-amino]-2-bornyl}-2-oxo-cyclopentanecarboxylate (60)

Une solution de **59** (16.98 mL, 137 mmol), diméthylaminopyridine (6.6 g, 54 mmol) et **57** (53.75 g, 130 mmol) dans le toluène (700 mL) fut chauffée à reflux dans un montage Dean-Stark qui fut vidé fréquemment. Après 48 h de chauffage, la solution fut refroidie et concentrée par évaporation du solvant. Le résidu fut filtré sur un pain de silice pour donner un solide beige (66.7 g, 98%).

Le produit **60** fut obtenu et caractérisé sous forme de mélange 1R et 1S au niveau du  $\beta$ -cétoester, **60a:60b** = 32:68.

Formule brute:  $C_{30}H_{37}NO_5S$ .

$[\alpha]_D^{22} = -17.61$  ( $c = 1.07$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): **60a**: 7.57-7.47 (1H, m,  $SO_2ArH$ ), 7.41-7.33 (4H, m,  $SO_2ArH$ ), 7.05 (1H, s,  $NArH$ ), 6.86 (1H, s,  $NArH$ ), 5.71 (1H, s,  $NArH$ ), 5.46 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz,  $CHO$ ), 4.16 (1H, dd,  $J = 8.7$  et 6.0 Hz,  $CHN$ ), 3.23 (1H, t,  $J = 9.7$  Hz,  $CHC(O)$ ), 2.79 (1H, m), 2.33 (3H, s,  $Ar-CH_3$ ), 2.03 (3H, s,  $Ar-CH_3$ ), 2.82-1.40 (8H, m), 1.32-1.03 (3H, m), 1.01 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.86 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.79 (3H, s,  $CH_3$ ). **60b** (signaux séparés): 6.89 (1H, s,  $NArH$ ), 6.83 (1H, s,  $NArH$ ), 6.06 (1H, s,  $NArH$ ), 5.35 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz,  $CHO$ ), 3.26 (1H, t,  $J = 8.9$  Hz,  $CHC(O)$ ), 2.27 (3H, s,  $Ar-CH_3$ ), 2.08 (3H, s,  $Ar-CH_3$ ), 0.85 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.83 (3H, s,  $CH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 212.9, 212.7, 168.8, 168.5, 139.5, 138.2, 137.1, 136.6, 132.6, 132.5, 129.9, 129.4, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.4, 59.2, 59.1, 55.3, 55.0, 51.1, 49.8, 49.3, 45.6, 45.5, 38.5, 38.2, 27.7, 27.1, 26.9, 26.8, 21.4, 21.1, 21.0, 20.9, 19.6, 19.5, 14.2, 14.0.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3061, 2958, 2923, 1755, 1729, 1608, 1595, 1448, 1352, 1170.

SM (m/e): 523 ( $M^+$ ), 413 ( $M^+ - C_6H_6O_2$ ).

Masse exacte théorique: 413.2024 ( $M^+ - C_6H_6O_2$ ).

Masse exacte expérimentale: 413.2023 ( $M^+ - C_6H_6O_2$ ).

**(1R,2R,3S,4S)-{3-[N-Benzènesulfonyl-N-(3,5-diméthylphényl)-amino]-2-bornyl}-2-oxo-cyclopentènegarboxylate (61)**

À une solution de chlorure de phénylsélényle (23.87 g, 125 mmol) dans le dichlorométhane (300 mL) à 0°C sous agitation mécanique fut ajoutée la pyridine (11.6 mL, 143 mmol). La solution fut agitée 30 min puis une solution de **60** (50.2 g, 96 mmol) dans le dichlorométhane (200 mL) fut canulée au milieu réactionnel. Après 1.5 h d'agitation à la température ambiante, la solution fut transférée dans une ampoule à extraction et lavée deux fois avec une solution HCl 1N. Du peroxyde d'hydrogène (30%/H<sub>2</sub>O, 22 mL, 194 mmol) fut ensuite ajouté par petite portion (très exothermique) jusqu'à ce que la solution devienne incolore. La phase organique fut lavée deux fois à l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par évaporation du solvant pour donner **61** (49 g, 98%).

Formule brute: C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>S.

$[\alpha]_D^{22} = + 4.75$  (c = 1.45, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.62 (1H, t, J = 2.7 Hz, CH=C), 7.52-7.48 (1H, m, SO<sub>2</sub>ArH), 7.36-7.33 (4H, m, SO<sub>2</sub>ArH), 6.88 (1H, s, NArH), 6.79 (1H, s, NArH), 5.97 (1H, s, NArH), 5.45 (1H, d, J = 8.7 Hz, CH=O), 4.17 (1H, dd, J = 8.7 et 3.5 Hz, CHN), 2.79-2.75 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m), 2.27 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.02 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.90-1.80 (2H, m), 1.54-1.47 (1H, m), 1.23-1.13 (2H, m), 1.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.84 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 0.82 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 202.8, 171.7, 160.9, 139.3, 138.1, 137.0, 136.3, 132.6, 129.2, 128.5, 128.1, 127.9, 76.16, 59.2, 51.2, 49.7, 45.5, 35.5, 27.1, 26.7, 21.1, 20.9, 19.5, 19.4, 14.1.

IR (film, ν cm<sup>-1</sup>): 3061, 2959, 2921, 1750, 1722, 1610, 1346, 1282, 1168.

SM (m/e): 521 ( $M^+$ ), 413 ( $M^+ - C_6H_4O_2$ ).

Masse exacte théorique: 521.2236 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 521.2241 ( $M^+$ ).

**(1R,2R,3S,4S)-{3-[N-Benzènesulfonyl-N-(3,5-diméthylphényl)-amino]-2-bornyl}-(1S,5S)-2-oxo-5-vinyl-cyclopentanecarboxylate (62)**

### Formation du réactif de cuprate

À une solution de thiophène (préalablement distillé) (26 mL, 309 mmol) dans le tétrahydrofurane (158 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$  fut ajouté le butyllithium (1.54 M /THF, 191 mL, 294 mmol). La solution fut agitée 20 min à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 30 min à  $-20^{\circ}\text{C}$  puis ramenée à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Cette solution fut alors canulée à une suspension de cyanure de cuivre (26.6 g, 297 mmol) dans le tétrahydrofurane (168 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$ . La solution fut agitée pendant 1 h à  $-40^{\circ}\text{C}$  puis transférée dans une bouteille et placée au congélateur (solution finale 0.419 M de cuprate).

À une solution du 2-thiénylcyanocuprate de lithium (233 mL, 97.6 mmol) préparé ci-haut dans le tétrahydrofurane (800 mL) agitée mécaniquement à  $-78^{\circ}\text{C}$  fut ajouté goutte-à-goutte le bromure de vinylmagnésium (1 M/THF, 97.7 mL, 97.7 mmol). La solution fut agitée 1 h à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis une solution de **61** (48.5 g, 93 mmol) dans un mélange tétrahydrofurane/benzène fut cannulée au milieu réactionnel qui fut agité 1 h supplémentaire à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium fut alors ajoutée et la réaction réchauffée à la température ambiante. Une solution aqueuse de HCl (1 M) fut ajoutée (dégagement de HCN) et le mélange fut extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, lavées à la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées, concentrées par évaporation du solvant et filtrées sur un pain de silice. Le solide brun-beige récupéré fut dissous dans le dichlorométhane, concentré à l'évaporateur rotatif jusqu'à ce que la solution soit presque saturée et de l'hexane fut ajouté (~100 mL / 50 g de produit). Le mélange fut laissé à cristalliser et 43 g (84%) de solide blanc fut récupéré.



Formule brute:  $C_{32}H_{39}NO_5S$ .

$[\alpha]_D^{22} = +16.40$  ( $c = 1.15$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.51-7.46 (1H, m,  $SO_2ArH$ ), 7.38-7.30 (4H, m,  $SO_2ArH$ ), 7.10 (1H, s,  $NArH$ ), 6.82 (1H, s,  $NArH$ ), 5.97 (1H, ddd,  $J = 17.0, 10.3$  et  $6.2$  Hz,  $=CH-$ ), 5.77 (1H, s,  $NArH$ ), 5.46 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $\underline{CH}O$ ), 5.26 (1H, dt,  $J = 18.5$  et  $1.2$  Hz,  $=CH_2$ ), 5.11 (1H, dt,  $J = 10.4$  et  $1.1$  Hz,  $=CH_2$ ), 4.24 (1H, dd,  $J = 8.4$  et  $3.4$  Hz,  $CHN$ ), 3.45-3.40 (1H, m,  $\underline{CH}CH=$ ), 3.33 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz,  $CHC(O)$ ), 2.48-2.24 (2H, m), 2.31 (3H, s,  $Ar-CH_3$ ), 2.15-2.02 (1H, m), 2.01 (3H, s,  $Ar-CH_3$ ), 1.84-1.71 (2H, m), 1.33-1.04 (3H, m), 1.03 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.87 (3H, s,  $CH_3$ ), 0.86-0.81 (1H, m), 0.81 (3H, s,  $CH_3$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 210.8, 167.9, 139.5, 138.6, 138.2, 137.1, 137.0, 132.4, 129.9, 129.3, 128.2, 128.1, 127.5, 115.4, 77.6, 60.8, 59.3, 51.3, 49.4, 45.7, 43.5, 38.2, 26.6, 21.2, 21.0, 19.5, 19.4, 14.3.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3072, 2966, 2919, 1755, 1731, 1355, 1167.

SM (m/e): 549 ( $M^+$ ), 413 ( $M^+ - C_8H_8O_2$ ).

Masse exacte théorique: 549.2549 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 549.2562 ( $M^+$ ).

### Méthyl-(1S,5S)-2-oxo-5-vinyl-cyclopentanecarboxylate (63)

Une solution de **62** (4.5 g, 8.19 mmol) dans le méthanol (150 mL) dans une bouteille scellée fut chauffée à  $145^\circ C$  pendant 2 h. La solution fut concentrée par évaporation de solvant et le produit brut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-éther, 9:1) par chromatographie-éclair pour donner le  $\beta$ -cétoester **63** (1.25 g, 91%) et l'auxiliaire **57** (3.28 g, 97%).

Formule brute:  $C_9H_{12}O_3$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.83 (1H, ddd,  $J = 17.0, 10.0, 7.5$  Hz,  $\underline{CH}=CH_2$ ), 5.12 (2H, dd,  $J = 17.0, 2.5$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 3.77 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.28-3.15 (1H, m,  $\underline{CH}-CH=CH_2$ ), 3.02 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $\underline{CH}CO_2CH_3$ ), 2.60-2.20 (3H, m), 1.78-1.55 (1H, m).

SM (m/e): 168 ( $M^+$ ).

**(2S,3S)-2-Méthoxycarbonyl-1,1-diméthoxy-3-vinylcyclopentanone (64)**

À une solution de **63** (3.0 g, 17.8 mmol) et de triméthylorthoformate (5.85 mL, 53.5 mmol) dans le méthanol (100 mL) à la température ambiante fut ajouté l'acide *p*-toluènesulfonique monohydraté (170 mg, 0.9 mmol). Le milieu réactionnel fut agité à cette même température pendant 1 h. Après avoir refroidi ce dernier à 0°C, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium fut ajoutée puis le tout fut extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 9:1) par chromatographie-éclair pour donner le cétal **58** sous forme d'une huile claire (3.26 g, 85 %).

Formule brute:  $C_{11}H_{18}O_4$ .

$[\alpha]_D^{22} = + 50.38$  ( $c = 2.60$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.72 (1H, ddd,  $J = 17.0, 10.0, 7.5$  Hz,  $CH=CH_2$ ), 5.02 (1H, dt,  $J = 17.0, 1.5$  Hz,  $CH=CH$ , trans), 4.94 (1H, dt,  $J = 10.0, 1.5$  Hz,  $CH=CH$ , cis), 3.69 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.26, 3.18 (2 x 3H, 2s,  $(OCH_3)_2$ ), 3.12 (1H, m,  $CH-CH=CH_2$ ), 2.75 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $CHCO_2CH_3$ ), 2.01-1.81 (3H, m), 1.52-1.46 (1H, m).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172.1, 140.1, 114.6, 111.5, 57.3, 51.8, 50.0, 48.8, 46.2, 36.3, 29.4.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2955, 2832, 1735, 1627, 1151, 1048.

Masse exacte théorique: 183.1021 ( $M^+-OMe$ ).

Masse exacte expérimentale: 183.1024 ( $M^+-OMe$ ).

**(2S,3S)-3-Formyl-2-méthoxycarbonyl-1,1-diméthoxycyclopentanone (65)**

Dans une solution du cétal **64** (13.9 g, 64.9 mmol) dans le méthanol (60 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$ , fut bullé de l'ozone jusqu'à ce que la coloration du milieu réactionnel devienne bleue. L'agitation fut maintenue pendant 1 h à la même température après l'addition de la triphénylphosphine (25.5 g, 97.2 mmol). Le mélange fut concentré par évaporation du solvant puis le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3) par chromatographie-éclair pour donner sous forme d'huile claire l'aldéhyde **65** (13.05 g, 93 %).

Formule brute:  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +83.6$  ( $c = 1.85$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.59 (1H, s, CHO), 3.70 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.43 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ ), 3.26-3.22 (1H, m,  $\text{CH-CHO}$ ), 3.21, 3.19 (2 x 3H, 2s,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 2.18-2.14 (1H, m), 2.00-1.85 (3H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 200.8, 172.0, 111.0, 52.7, 52.1, 50.6, 49.4, 48.7, 33.2, 22.6.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2837, 1737, 1437, 1049.

SM (m/e): 187 ( $\text{M}^+ - \text{CHO}$ ).

Masse exacte théorique: 187.097 ( $\text{M}^+ - \text{CHO}$ ).

Masse exacte expérimentale: 187.0975 ( $\text{M}^+ - \text{CHO}$ ).

**(2S,3S)-3-(1-Hydroxyprop-2-yn-1-yl)-1,1-diméthoxy-2-méthoxycarbonylcyclopentanone (66)**

À une solution d'aldéhyde **65** (4.87 g, 22.5 mmol) dans le tétrahydrofurane (25 mL) à 0°C fut ajouté lentement le bromure d'éthynylmagnésium (0.5 M dans le tétrahydrofurane, 49.5 mL, 24.8 mmol). Le milieu réactionnel fut agité pendant 30 min à température ambiante, refroidi à 0°C, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, et extrait à l'éther. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner l'alcool propargylique **66** (mélange de diastéréoisomères) sous forme d'une huile claire (5.19 g, 95 %).

Le produit **66** fut obtenu et caractérisé sous forme de mélange 1R et 1S au niveau du  $\beta$ -cétoester, **66a**:**66b** = 44:56.

Formule brute:  $C_{12}H_{18}O_5$ .

$[\alpha]_D^{22} = +42.80$  (c = 2.27,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 4.27 (1H, dd, J = 6.0, 2.1 Hz,  $\underline{CH}OH$ , **66a**), 4.11 (1H, dd, J = 7.4, 2.1 Hz,  $\underline{CH}OH$ , **66b**), 3.68 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.25, 3.18 (2 x 3H, 2s,  $C(OCH_3)_2$ , **66a**), 3.24, 3.19 (2 x 3H, 2s,  $C(OCH_3)_2$ , **66b**), 3.03 (1H, d, J = 3.5 Hz,  $\underline{CH}COOCH_3$ , **66a**), 3.01 (1H, d, J = 3.0 Hz,  $\underline{CH}COOCH_3$ , **66b**), 2.87-2.77 (1H, m,  $\underline{CH}CHOH$ ), 2.56 (1H, s, OH), 2.44 (1H, d, J = 2.1 Hz, HCC, **66b**), 2.43 (1H, d, J = 2.1 Hz, HCC, **66a**), 2.03-1.81 (3H, m), 1.64-1.50 (1H, m).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 172.9, 111.4, 83.5, 83.0, 73.7, 73.5, 64.8, 64.4, 53.0, 52.4, 52.0, 50.4, 48.6, 48.1, 47.6, 35.0.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3448, 3268, 2951, 2837, 1735, 1437, 1046.

SM (m/e): 211 ( $M^+ - OMe$ ).

Masse exacte théorique: 211.0970 ( $M^+ - OMe$ ).

Masse exacte expérimentale: 211.0975 ( $M^+$ -OMe).

**(2S,3S)-2-Méthoxycarbonyl-3-(4-méthoxycarbonylbuta-1,2-diène-1-yl)-1,1-diméthoxycyclopentanone (67)**

Une solution d'alcool propargylique **66** (2.5 g, 10.3 mmol), de triméthylorthoacétate (20 mL) et d'acide propionique (1 mL, 13 mmol) fut chauffée à 130°C dans un montage à distillation pendant 2 h (la distillation de méthanol et d'acide propionique fut notée). Un mL d'acide propionique fut alors rajouté et la réaction poursuivie pour 3.5 h. Le mélange réactionnel fut ensuite refroidi à température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner l'allène **67** sous forme d'une huile transparente (2.67 g, 87 %).

Formule brute:  $C_{15}H_{22}O_6$ .

$[\alpha]_D^{22} = +7.97$  ( $c = 2.94$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.24-5.12 (2H, m,  $\underline{CH}=C=\underline{CH}$ ), 3.60 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.18, 3.08 (2x3H, 2s,  $C(OCH_3)_2$ ), 3.03-2.89 (3H, m,  $\underline{CH}CH=CH$ ,  $\underline{CH}_2CO_2CH_3$ ), 2.74, 2.71 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz,  $\underline{CH}-CO_2CH_3$ ), 1.95-1.72 (3H, m), 1.46-1.33 (1H, m).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 203.7, 203.6, 171.9, 171.5, 111.1, 94.6, 94.5, 86.0, 85.8, 57.1, 56.9, 51.7, 51.6, 49.7, 48.8, 41.0, 40.9, 36.2, 36.1, 34.6, 34.4, 29.5.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2955, 2832, 1965, 1740, 1432, 1146, 1043.

SM (m/e): 298 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique: 298.1416 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 298.1410 ( $M^+$ ).

**(2S,3S)-2-Méthoxycarbonyl-3-[(1Z,3E)-4-méthoxycarbonylbuta-1,3-diène-1-yl]-1,1-diméthoxycyclopentanone (68)**

À une solution de l'allène **67** (4.6 g, 15.4 mmol) dans un mélange d'acétate d'éthyle (80 mL) et de pentane (184 mL) à 0°C fut additionné l'alumine (aluminum oxide, activated, basic, Brockmann I, 150 mesh, séchée rigoureusement (~30 min) au pistolet à chaleur sous vide de la pompe mécanique) (30 g, 294 mmol). Le milieu réactionnel fut agité pendant 2 h à température ambiante puis filtré sur un pain de célite. Il est à noter que le produit de départ et l'ester désiré ont la même polarité, cette réaction doit donc être suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Un mélange de diène (85% *trans-cis*: 15% *trans-trans*) inséparable par chromatographie fut obtenu sous forme d'une huile transparente (4.55 g, 99 %).

Formule brute:  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +146.3$  ( $c = 0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.63 (1H, ddd,  $J = 10.8, 15.3, 1.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ ), 6.07 (1H, t,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{CHCH}=\text{CH}$ ), 5.86 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ ), 5.65 (1H, t,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{CHCH}=\text{CH}$ ), 3.74, 3.68 (2x3H, 2s, 2x $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.73-3.61 (1H, m,  $\text{CHCH}=\text{CH}$ ), 3.28, 3.21 (2x3H, 2s,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 2.74 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.06-1.87 (3H, m), 1.58-1.47 (1H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.5, 167.3, 142.3, 139.4, 127.1, 121.9, 111.5, 58.0, 51.9, 51.5, 50.1, 48.9, 41.0, 36.2, 30.3.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2951, 2837, 1736, 1719, 1639, 1436, 1270, 1047.

SM ( $m/e$ ): 298 ( $\text{M}^+$ ), 267 ( $\text{M}^+-\text{OMe}$ ).

Masse exacte théorique: 298.1416 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 298.1430 ( $\text{M}^+$ ).

**(2S,3S)-3-[(1Z,3E)-5-Hydroxypenta-1,3-di n-1-yl]-1,1-diméthoxy-2-méthoxycarbonylcyclopentanone (69)**

  une solution d'ester doublement conjuguée 68 (4.55 g, 15.3 mmol) dans le tétrahydrofurane (250 mL)   0 C fut ajouté le tri-*sec*-butylborohydrure de lithium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 45.8 mL, 45.8 mmol). Le milieu réactionnel fut agité 30 min à 15 C, refroidi à 0 C et traité avec une solution froide de méthanol (110 mL), de peroxyde d'hydrogène (30%) (40 mL) et de tampon pH 7 (40 mL) (formée en ajoutant lentement une solution froide de méthanol (80 mL) et tampon pH 7 (30 mL)   une solution froide de méthanol (30 mL) et peroxyde d'hydrogène (40 mL)). Le mélange fut agité pendant 1 h à température ambiante, concentré par évaporation du solvant (méthanol et tétrahydrofurane) et extrait avec de l'éther. Les phases organiques furent réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 6:4), par chromatographie-éclair, pour donner un mélange d'alcool qui fut chromatographié à nouveau à l'aide du mélange de solvant acétate d'éthyle-toluène, 1:9 pour donner le diène Z,E désiré (2.78 g, 67%).

Formule brute: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>.

$[\alpha]_D^{22} = +118.3$  (c = 1.31, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,   ppm): 6.61 (1H, ddq, J = 1.5, 11.0 15.0 Hz, CH=CH-CH<sub>2</sub>), 5.97 (1H, t, J = 11.0 Hz, CH-CH=CH), 5.82 (1H, dt, J = 6.0, 15.0 Hz, CH=CH-CH<sub>2</sub>), 5.28 (1H, t, J = 10.5 Hz, CH-CH=CH), 4.20 (2H, dd, J = 1.5, 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3.68 (3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.58 (1H, m, CH-CH=CH), 3.28, 3.20 (2x3H, 2s, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (1H, d, J = 8.5 Hz, CH-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.05-1.85 (3H, m, CH<sub>2</sub>CHH), 1.55-1.35 (2H, m, CH<sub>2</sub>CHH, OH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,   ppm): 172.01, 133.97, 133.15, 128.63, 126.15, 111.48, 63.03, 57.97, 51.76, 49.89, 48.72, 40.71, 36.24, 30.22.

IR (film,   cm<sup>-1</sup>): 3609, 3503, 3014, 2952, 1730, 1439, 1257, 1126, 1045.

SM (m/e): 238 ( $M^+$ -MeOH).

Masse exacte théorique: 239.1283 ( $M^+$ -OMe).

Masse exacte expérimentale: 239.1278 ( $M^+$ -OMe).

**(2S,3S)-3-[(1Z,3E)-5-Chloropenta-1,3-diène-1-yl]-1,1-diméthoxy-2-méthoxycarbonylcyclopentanone (70)**

À une solution de l'alcool 69 (390 mg, 1.44 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 mL) furent ajoutés à température ambiante la triphénylphosphine (416 mg, 1.59 mmol) et une goutte de 2,6-lutidine. Le mélange réactionnel fut refroidi à  $-40^{\circ}\text{C}$  et l'hexachloroacétone (263  $\mu\text{L}$ , 1.73 mmol) fut ajouté. La solution est agitée 15 min à  $-40^{\circ}\text{C}$  puis une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium fut ajoutée et le mélange fut extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner le chlorure **70** sous forme d'une huile claire (372 mg, 89%).

Formule brute:  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Cl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.63 (1H, dd,  $J = 11.0, 15.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 5.94 ((1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.75 (1H, dt,  $J = 7.5, 15.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ), 5.32 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.11 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.67 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.54 (1H, m,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.25, 3.19 (2x3H, 2s,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 2.70 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.1-1.8 (3H, m), 1.48 (1H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.77, 135.75, 129.47, 128.91, 127.79, 111.42, 57.91, 51.70, 49.89, 48.72, 45.10, 40.77, 36.17, 30.23.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3015, 2953, 1731, 1439, 1127, 1045.

SM (m/e): 257 ( $M^+$ -OMe), 253 ( $M^+$ -Cl).

Masse exacte théorique: 257.0944 ( $M^+$ -OMe).

Masse exacte expérimentale: 257.2953 ( $M^+$ -OMe).



## COUPLAGE

**(1'S,2'S)-(3Z,9E,11Z)-1-chloro-7,7-diméthoxycarbonyl-4-méthyl-12-(2'-méthoxycarbonyl-3,3-diméthoxy)cyclopentyl-2-triisopropylsilyloxydodéca-3,9,11-triène (82)**

À une solution du diénophile **81** (643 mg, 1.48 mmol) dans le diméthylformamide (8 mL) à 0°C fut ajouté l'hydrure de sodium (60%/huile, 58 mg, 1.45 mmol). Le milieu réactionnel fut agité 1 h à température ambiante puis une solution du chlorure **70** (370 mg, 1.28 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) fut cannulée à la réaction. Celle-ci fut portée à reflux 4 h, refroidie, puis une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium fut ajoutée et le mélange fut extrait avec un mélange éther/hexane (1:1). Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner le triène **82** sous forme d'une huile claire (611 mg, 71%).

Formule brute: C<sub>35</sub>H<sub>59</sub>O<sub>9</sub>ClSi.

$[\alpha]_D^{22} = + 65.00$  (c = 1.06, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 6.42 (1H, dd, J = 15.0, 11.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH=CH), 5.88 (1H, t, J = 11.0 Hz, CH=CH-CH), 5.46 (1H, dt, J = 15.0, 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=), 5.21 (2H, m, CH=CHCH, C=CH), 4.52 (1H, dt, J = 8.3, 6.0 Hz, CHOTIPS), 3.72, 3.71, 3.65 (3x3H, 3s, 3xCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.53-3.43 (1H, m, CH-CH=CH), 3.45, 3.32 (2H, 2xdd, J = 11.0, 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 3.25, 3.18 (2x3H, 2s, C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.70-2.67 (3H, m, CH<sub>2</sub>CH=CH, CHCO<sub>2</sub>Me), 2.02-1.19 (7H, m), 1.69 (3H, s, CH<sub>3</sub>C=CH), 1.51-1.38 (1H, m), 1.02 (21H, s, TIPS).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 172.0, 171.3, 137.2, 133.2, 129.7, 128.8, 127.9, 127.5, 111.5, 69.8, 58.0, 57.7, 52.4, 51.7, 50.0, 49.3, 48.9, 40.8, 36.4, 36.2, 31.0, 30.4, 27.3, 23.0, 18.0, 17.9, 12.3.

IR (film, ν cm<sup>-1</sup>): 2948, 2866, 1736, 1459, 1437, 1199, 1121, 1049.

SM (m/e): 643 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique: 643.3069 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 643.3073 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

**(1'S,2'S)-(3Z,9E,11Z)-1-Chloro-7,7-diméthoxycarbonyl-4-méthyl-12-(2'-méthoxycarbonyl-3-oxo)cyclopentyl-2-triisopropylsilyloxododéca-3,9,11-triène (83)**

À une solution du cétal **82** (566 mg, 823  $\mu$ mol) dans le dichlorométhane (5 mL) à 0°C fut ajoutée une solution d'acide trifluoroacétique (100  $\mu$ L) dans l'eau (100  $\mu$ L). Le milieu réactionnel fut agité pendant 30 min à 0°C, traité avec une solution de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner la cétone **83** sous forme d'une huile claire (445 mg, 84%).

Formule brute:  $C_{33}H_{53}O_8ClSi$ .

$[\alpha]_D^{22} = +78.93$  ( $c = 1.89$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.43 (1H, dd,  $J = 15.0, 11.0$  Hz,  $CH_2CH=CH$ ), 6.03 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CH-CH$ ), 5.57 (1H, dt,  $J = 15.0, 6.3$  Hz,  $CH_2-CH=$ ), 5.23 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH$ ), 5.15 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $C=CH$ ), 4.53 (1H, dt,  $J = 8.0, 6.5$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.75, 3.74, 3.72 (3x3H, 3s,  $3xCO_2CH_3$ ), 3.71-3.58 (1H, m,  $CH-CH=CH$ ), 3.47, (1H, dd,  $J = 10.8, 6.5$  Hz,  $CHHCl$ ), 3.34 (1H, ddd,  $J = 10.8, 6.5, 2.1$  Hz,  $CHHCl$ ), 2.95 (1H, d,  $J = 11.3$  Hz,  $CHCO_2Me$ ), 2.74-2.69 (2H, m,  $CH_2CH=CH$ ), 2.52-1.81 (7H, m), 1.71 (3H, s,  $CH_3C=CH$ ), 1.69-1.57 (1H, m), 1.04 (21H, s, TIPS).

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2949, 2866, 1753, 1733, 1437, 1203, 1113.

SM (m/e): 597 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte théorique: 597.2650 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 597.2658 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

**(1'S,2'S)-(3Z,9E,11Z)-1-Chloro-7,7-diméthoxycarbonyl-2-hydroxy-4-méthyl-12-(2'-méthoxycarbonyl-3-oxo)cyclopentylododéca-3,9,11-triène (84)**

À une solution de la chlorohydrine protégée **83** (430 mg, 671  $\mu\text{mol}$ ) dans le tétrahydrofurane (5 mL) à  $-20^{\circ}\text{C}$  fut ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 1.32 mL, 1.32 mmol). Le mélange réactionnel fut agité pendant 5 h à la même température, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, réchauffé à température ambiante et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner la chlorohydrine **84** sous forme d'une huile claire (314 mg, 96%).

Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{Cl}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +92.84$  ( $c = 1.35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.40 (1H, dd,  $J = 15.0, 11.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.00 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$ ), 5.50 (1H, dt,  $J = 15.0, 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.25-5.15 (2H, m,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 4.45-4.38 (1H, m,  $\text{CHOTIPS}$ ), 3.71, 3.70, 3.69 (3x3H, 3s, 3x $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.68-3.63 (1H, m,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.46-3.43 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.93 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 2.71 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.43-1.58 (8H, m), 1.70 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 210.6, 171.4, 169.1, 140.6, 130.8, 130.4, 129.3, 129.2, 124.7, 68.1, 61.5, 57.5, 52.6, 52.5, 49.6, 49.5, 39.8, 38.1, 36.4, 31.3, 31.2, 28.1, 27.2, 23.3, 20.8, 14.1

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3508, 2954, 1749, 1728, 1436, 1272, 1205, 1118.

SM (m/e): 466 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ).

Masse exacte théorique: 466.1758 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ).

Masse exacte expérimentale: 466.1765 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ).

**(1'S,2'S)-(3Z,9E,11Z)-1-Chloro-7,7-diméthoxycarbonyl-4-méthyl-12-(2'-méthoxycarbonyl-3-oxo)cyclopentyl-2-oxo-dodéca-3,9,11-triène (85)**

À une solution de chlorohydrine **84** (310 mg, 639  $\mu\text{mol}$ ) dans le dichlorométhane (5 mL) à 0°C fut ajouté le periodinane de Dess-Martin (352 mg, 830  $\mu\text{mol}$ ). Le milieu réactionnel fut agité à la même température pendant 2.5 h, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution 1.0 M de thiosulfate de sodium puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner la chlorocétone **85** sous forme d'une huile claire (235 mg, 76%).

Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{Cl}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +107.13$  ( $c = 1.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.47 (1H, dd,  $J = 15.0, 11.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.22 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.03 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$ ), 5.62 (1H, dt,  $J = 15.0, 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.22 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 4.03 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.75, 3.74, 3.70 (3x3H, 3s, 3x $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.73-3.55 (1H, m,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.94 (1H, d,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 2.76 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.52-1.62 (8H, m), 1.92 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 210.8, 190.6, 171.3, 169.0, 162.1, 130.6, 130.5, 129.5, 129.2, 120.2, 61.6, 57.8, 52.6, 52.5, 52.4, 49.2, 39.9, 38.1, 35.8, 30.4, 28.9, 28.1, 25.6.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 1749, 1728, 1697, 1621, 1436, 1272, 1200, 1113.

SM ( $m/e$ ): 482 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte théorique: 482.1707 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 482.1711 ( $\text{M}^+$ ).

## MACROCYCLISATION ET RÉACTION DE DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE

**(4Z,10E,12Z)-(1R\*,14S\*)-1,8,8-Tris(méthoxycarbonyl)-5-méthyl-3,17-dioxo-bicyclo[12.3.0]heptadéca-4,10,12-triène (86)**

À une solution de carbonate de césium (1.03 g, 3.16 mmol) dans l'acétonitrile (300 mL) à 40°C fut ajoutée sur une période de 1.5 h, à l'aide d'une pompe seringue, une solution de chlorocétone **85** (220 mg, 456  $\mu$ mol) dans l'acétonitrile (8 mL). Le milieu réactionnel fut agité pendant 1.5 h supplémentaire à la même température, refroidi à 25°C, filtré sur un pain de célite, puis concentré par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner le macrocycle **86** sous forme d'un solide blanc (155 mg, 76%).

Formule brute:  $C_{24}H_{30}O_8$ .

$[\alpha]_D^{22} = -72.85$  ( $c = 0.98$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.40 (1H, dd,  $J = 15.0, 11.0$  Hz,  $CH_2CH=CH$ ), 6.14 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CH-CH$ ), 5.91 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $C=CH$ ), 5.34 (1H, ddd,  $J = 15.0, 11.0, 4.4$  Hz,  $CH_2-CH=$ ), 5.17 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $CH=CHCH$ ), 4.44 (1H, dt,  $J = 11.0, 7.5$  Hz,  $CH-CH=CH$ ), 3.74, 3.73, 3.68 (3x3H, 3s, 3x $CO_2CH_3$ ), 3.18, 2.82 (2x1H, 2d,  $J = 19.7$  Hz,  $CHC(O)CH_2$ ), 2.87-2.49 (5H, m), 2.24-2.01 (3H, m), 1.78 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $CH_3C=CH$ ), 1.52-1.25 (2H, m).

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2949, 1751, 1736, 1688, 1435, 1224, 1160.

SM (m/e): 446 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique: 446.1941 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 446.1951 ( $M^+$ ).

**3,3-Bis(méthoxycarbonyl)-18-méthoxy-18-oxo-5 $\alpha$ -9 $\beta$ -androst-6-ène-11,17-dione (87)**

Une solution du macrocycle **86** (100 mg, 224  $\mu$ mol) dans le toluène dégazé (220 mL) fut chauffée 24 h à 223°C dans une bombe thermique. La solution fut ensuite refroidie, concentrée par évaporation du solvant puis purifiée sur une colonne de gel de silice (toluène-acétate d'éthyle, 8:2) par chromatographie-éclair pour donner le stéroïde **87** sous forme de solide blanc (71 mg, 71%).

Formule brute: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>.

$[\alpha]_D^{22} = +12.68$  (c = 1.70, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.59 (1H, dt, J = 10.0, 2.8 Hz), 5.44 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.83, 3.81, 3.69 (3x3H, 3s, 3xCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.18, 3.16 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.00-2.62 (4H, m), 2.42-1.55 (10H, m), 1.10-1.03 (1H, m), 0.86 (3H, s).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 210.7, 209.3, 172.8, 171.4, 170.2, 131.7, 125.0, 59.1, 55.6, 53.1, 52.7, 52.4, 50.9, 46.9, 38.3, 36.8, 34.2, 33.4, 31.9, 30.0, 26.7, 23.8, 17.7.

IR (film,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2949, 2864, 1751, 1730, 1735, 1540, 1234, 1150.

SM (m/e): 446 (M<sup>+</sup>).

Masse exacte théorique: 446.1941 (M<sup>+</sup>).

Masse exacte expérimentale: 446.1946 (M<sup>+</sup>).

## PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 3

### MODE OPÉRATOIRE

### SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE MONOESTER

#### 6-Tétrahydropyranxyloxyhex-1-yne (89)

À une solution de 5-butyn-1-ol (88) (2.85 g, 29.1 mmol) et de 3,4-dihydro-2H-pyran (3.18 mL, 34.9 mmol) agitée magnétiquement dans le tétrahydrofurane (150 mL) à 0°C fut additionné l'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate (55 mg, 0.29 mmol). Le mélange réactionnel fut agité durant 18 h à la température ambiante puis fut traité avec une solution de bicarbonate de sodium saturée. Le mélange fut extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-ether, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner le produit désiré **81** sous forme d'un liquide clair (5.0 g, 94%).

Formule brute:  $C_{11}H_{18}O_2$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 4.58 (1H, t,  $J = 2.9$  Hz, CH (THP)), 3.89-3.72 (2H, m,  $CH_2O$  (THP)), 3.53-3.37 (2H, m,  $CH_2OTHP$ ), 2.22 (2H, dt,  $J = 7.1, 2.7$  Hz,  $CH_2CCH$ ), 1.94 (1H, t,  $J = 2.7$  Hz, CCH), 1.84-1.49 (10H, m, 5 X  $CH_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 98.8, 84.4, 68.3, 66.9, 62.2, 30.7, 28.8, 25.4, 25.3, 19.6, 18.2.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3295, 2942, 2869, 1120, 1034, 634.

SM (m/e): 181 ( $M^+-H$ ).

Masse exacte théorique: 181.1228 ( $M^+-H$ ).

Masse exacte expérimentale: 181.1226 ( $M^+-H$ ).

### 7-Tétrahydropyranyloxyhept-2-ynoate de méthyle (90)

À une solution de l'alcyne **89** (5.0 g, 27.4 mmol) dans le tétrahydrofurane (150 mL) à -78°C fut ajouté le *n*-butyllithium (1.4 M dans l'hexane, 24 mL, 33.0 mmol). Le milieu réactionnel fut agité pendant 30 min à -78°C, 1 h à -25°C et refroidi de nouveau à -78°C avant que ne fut ajouté le chloroformate de méthyle (préalablement distillé) (6.4 mL, 82.3 mmol). La solution fut alors réchauffée à température ambiante et agitée pendant 1 h, après quoi fut ajouté une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange fut extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-ether, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner le produit désiré **90** sous forme d'un liquide clair (6.1 g, 93%).

Formule brute: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 4.55 (1H, t, J = 3.1 Hz, CH (THP)), 3.86-3.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>O (THP)), 3.73 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.52-3.35 (2H, m, CH<sub>2</sub>OTHP), 2.64 (2H, t, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>CC), 1.82-1.47 (10H, m, 5 X CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 154.2, 98.8, 89.5, 66.6, 62.3, 52.5, 31.6, 30.7, 28.8, 25.4, 24.5, 19.5, 18.4.

IR (film, ν cm<sup>-1</sup>): 2947, 2869, 2237, 1717, 1436, 1257, 1075, 753.

SM (m/e): 239 (M<sup>+</sup>-H), 209 (M<sup>+</sup>-OMe).

Masse exacte théorique: 239.1283 (M<sup>+</sup>-H).

Masse exacte expérimentale: 239.1288 (M<sup>+</sup>-H).

### (Z)-3-Méthyl-7-tétrahydropyranyloxy-pent-2-énoate de méthyle (91)

À une suspension d'iodure de cuivre (5.3 g, 27.8 mmol) dans le tétrahydrofurane (220 mL) à 0°C fut ajouté le méthyllithium (1.4 M dans l'éther, 38.1 mL, 53.3 mmol). Le milieu



réactionnel fut agité pendant 15 min à 0°C, puis refroidi à -78°C avant qu'une solution de l'ester **90** (6.1 g, 25.4 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 mL) ne fut ajoutée. Le mélange fut brassé pendant 75 min à -78°C et traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange fut extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-ether, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner le produit désiré **91** sous forme d'un liquide clair (6.0 g, 92%).

Formule brute:  $C_{14}H_{24}O_4$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.66 (1H, s,  $CHCOOMe$ ), 4.57 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz, CH (THP)), 3.88-3.82 et 3.51-3.47 (2H, m,  $CH_2O$  (THP)), 3.66 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.78-3.70 et 3.43-3.36 (2H, m,  $CH_2OTHP$ ), 2.65 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $CH_2C=C$ ), 1.96 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 1.83-1.48 (10H, m, 5 X  $CH_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 166.7, 160.7, 115.8, 98.8, 67.3, 62.3, 50.7, 32.9, 30.7, 29.6, 25.4, 25.0, 24.7, 19.7.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2942, 2868, 1720, 1648, 1440, 1149, 1033.

SM (m/e): 257 ( $MH^+$ ), 155 ( $M-OTHP$ ) $^+$ .

Masse exacte théorique: 257.1753 ( $MH^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 257.1757 ( $M^+$ ).

### **(Z)-3-Méthyl-7-tétrahydropyranyloxyhept-2-én-1-ol (92)**

À une solution de l'ester **91** (5.98 g, 23.3 mmol) dans le dichlorométhane (115 mL) à -78°C fut additionné l'hydruure de diisobutylaluminium (1.0 M dans le dichlorométhane, 51 mL, 51.3 mmol). Le milieu réactionnel fut agité pendant 30 min à la même température, traité avec de l'acétone (15 mL), réchauffé à température ambiante et finalement traité avec du sulfate de sodium décahydraté (50 g). Le mélange fut maintenu sous agitation pendant 1 h. La pâte obtenue fut filtrée, rincée plusieurs fois avec du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle puis

concentrée par évaporation du solvant pour donner l'alcool **92** sous forme d'une huile claire (5.28 g, 99%).

Formule brute:  $C_{13}H_{24}O_3$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.42 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\underline{CH}CH_2OH$ ), 4.56 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz,  $\underline{CH}$  (THP)), 4.11 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz,  $\underline{CH}_2OH$ ), 3.89-3.82 et 3.52-3.45 (2H, m,  $\underline{CH}_2O$  (THP)), 3.77-3.69 et 3.42-3.35 (2H, dt,  $J = 9.7, 6.1$  Hz  $\underline{CH}_2OTHP$ ), 2.10 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz,  $\underline{CH}_2C(Me)=CH$ ), 1.72 (3H, s,  $\underline{CH}_3C=CH$ ), 1.83-1.43 (10H, m, 5 X  $\underline{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 139.9, 124.4, 98.9, 67.3, 62.4, 58.9, 31.5, 30.7, 29.3, 25.4, 24.7, 23.4, 19.6.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3408 (OH), 2940, 2867, 1441, 1120, 1023, 989.

SM (m/e): 228 ( $M^+-H$ ), 210 ( $M^+-H_2O$ ).

Masse exacte théorique: 228.1725 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 228.1721 ( $M^+$ ).

### **(Z)-3-Méthyl-7-tétrahydropyranyloxyhept-2-éanal (93)**

À une solution de chlorure d'oxalyle (2.2 mL, 25.4 mmol) dans le dichlorométhane (150 mL) à  $-78^\circ C$  fut additionné goutte-à-goutte le diméthylsulfoxyde (3.9 mL, 55.5 mmol). Le milieu réactionnel fut agité pendant 20 min à  $-78^\circ C$  après quoi une solution d'alcool **92** (5.28 g, 23.1 mmol) dans le dichlorométhane (80 mL) fut ajoutée lentement. Le mélange fut brassé 45 min à la même température puis traité avec de la triéthylamine (16.1 mL, 116 mmol), réchauffé à  $25^\circ C$ , traité avec de l'eau (100 mL) et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-ether, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner l'aldéhyde **93** désiré sous forme d'une huile jaunâtre (4.20 g, 80%).

Formule brute:  $C_{13}H_{22}O_3$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.94 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, CH (aldéhyde)), 5.86 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{CHCHO}$ ), 4.55 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz, CH(THP)), 3.87-3.74 et 3.52-3.39 (4H, m, 2 X  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.60 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CH}$ ), 1.96 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.95-1.49 (10H, m, 5 X  $\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 190.7, 164.4, 128.5, 98.9, 66.9, 62.4, 32.3, 30.7, 29.4, 25.6, 25.4, 24.9, 19.7.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2942, 2868, 1676, 1629, 1121, 1034.

SM (m/e): 225 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

Masse exacte théorique: 225.1491 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

Masse exacte expérimentale: 225.1488 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

#### (Z)-1-Chloro-4-méthyl-8-tétrahydropyranyloxyoct-3-én-2-ol (94)

À une solution de l'aldéhyde **93** (3.76 g, 16.6 mmol) dans le tétrahydrofurane (130 mL) à température ambiante fut additionné le bromochlorométhane. Après avoir refroidi le milieu réactionnel à  $-78^\circ\text{C}$ , le lithium (576 mg, 83 mmol) fut ajouté. Le mélange fut agité à la même température pendant 8 h, filtré à travers un verre fritté contenant de la célite et recueilli dans un ballon contenant une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Une fois le mélange extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant pour donner la chlorohydrine **94** désirée sous forme d'une huile jaunâtre (4.5 g, 98%).

Formule brute:  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Cl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.18 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-C}=\text{CH}$ ), 4.57-4.54 (2H, m,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}$  (THP)), 3.88-3.82 et 3.55-3.46 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.76-3.70 et 3.44-3.36 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.38 (1H, s, OH), 2.12 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$ ), 1.74 (3H, d,  $J = 1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.82-1.49 (10H, m, 5 X  $\text{CH}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 142.2, 123.7, 98.9, 68.2, 67.2, 62.4, 49.9, 32.1, 30.7, 29.3, 25.4, 24.8, 23.4, 19.7.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2942, 2867, 1440, 1119, 1022.

SM (m/e): 275 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

Masse exacte théorique: 275.1414 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

Masse exacte expérimentale: 275.1408 ( $\text{M}^+ - \text{H}$ ).

**(Z)-1-Chloro-4-méthyl-8-tétrahydropyranyloxy-2-triisopropylsilyloxyoct-3-ène (95)**

À une solution de la chlorohydrine **94** (4.50 g, 16.3 mmol) dans le dichlorométhane (100 mL) à 0°C furent additionnés successivement la 2,6-lutidine (3.79 mL, 32.5 mmol) et le triflate de triisopropylsilyle (6.55 mL, 24.4 mmol). Le milieu réactionnel fut agité à la même température pendant 30 min, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-ether, 9:1), par chromatographie-éclair, pour donner la chlorohydrine protégée **95** sous forme d'une huile jaune (6.97 g, 99%).

Formule brute:  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{SiCl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.11 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{Cl}$ ), 4.65-4.58 (1H, m,  $\text{CHOTIPS}$ ), 4.57-4.55 (1H, t,  $J = 4.3$  Hz,  $\text{CH}$  (THP)), 3.88-3.69 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.52-3.31 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.18-1.43 (10H, m, 5 X  $\text{CH}_2$ ), 1.70 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 138.5, 126.7, 98.8, 69.7, 67.2, 62.2, 49.4, 32.4, 30.7, 29.8, 25.4, 24.6, 23.0, 19.6, 18.0, 17.9, 12.3.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2943, 2866, 1464, 1120, 1035, 883.

SM (m/e): 389 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique: 389.2279 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 389.2272 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

**(Z)-8-Chloro-1-hydroxy-5-méthyl-7-triisopropylsilyloxyoct-5-ène (96)**

À une solution de l'alcool protégé **95** (849 mg, 1.96 mmol) dans l'isopropanol (15 mL) à 25°C fut additionné le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (99 mg, 0.39 mmol) et le milieu réactionnel fut porté à reflux pendant 1 h. La solution fut refroidie à température ambiante et traitée avec du bicarbonate de sodium et de l'hexane puis le solvant enlevé par évaporation. Le mélange fut extrait à l'acétate d'éthyle et les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner l'alcool **96** sous forme d'huile claire (553 mg, 81%).

Formule brute:  $C_{18}H_{37}O_2SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.12 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.62 (1H, dt,  $J = 8.6, 6.1$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.64 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz,  $CH_2OH$ ), 3.45 (1H, dd,  $J = 10.7, 6.5$  Hz,  $CHHCl$ ), 3.34 (1H, dd,  $J = 10.7, 6.5$  Hz,  $CHHCl$ ), 2.16-1.96 (2H, m,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.71 (3H, s,  $CH_3$ ), 1.64-1.43 (4H, m,  $CH_2CH_2CH_2OH$ ), 1.04 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 138.3, 126.8, 69.7, 62.6, 49.4, 32.7, 32.3, 24.1, 23.0, 18.0, 17.9, 12.4.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3335 (OH), 2943, 2867, 1666, 1463, 1063, 883, 681.

SM (m/e): 305 ( $M^+ - C_3H_7$ ), 299 ( $M^+ - CH_2Cl$ ).

Masse exacte théorique: 305.1703 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 305.1709 ( $M^+ - C_3H_7$ ).

**(Z)-1-Chloro-7-hydroxycarbonyl-4-méthyl-2-triisopropylsilyloxyhept-3-ène (97)**

À une solution de l'alcool **96** (1.0 g, 2.9 mmol) dans le diméthylformamide (30 mL) à 0°C fut ajouté le dichromate de pyridinium (3.8 g, 10.1 mmol) et la solution fut agitée pendant 12 h à

la température ambiante. La majorité du solvant fut ensuite évaporé et le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner l'acide carboxylique **97** sous forme d'huile claire (778 mg, 74%).

**(Z)-1-Chloro-7-méthoxycarbonyl-4-méthyl-2-triisopropylsilyloxyhept-3-ène**  
(**98**)

À une solution de l'acide carboxylique **97** (614 mg, 1.7 mmol) dans l'éther (25 mL) à température ambiante, fut ajouté le diazométhane jusqu'à persistance de la coloration jaune. La solution fut agitée 15 min puis de l'azote fut bullé jusqu'à ce que la solution redevienne claire. Le solvant fut ensuite évaporé pour donner l'ester **91** sous forme d'huile claire (612 mg, 96%).

Formule brute:  $C_{19}H_{40}O_3SiCl$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.15 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $C(CH_3)=CH$ ), 4.59 (1H, dt,  $J = 8.5, 6.1$  Hz,  $CHOTIPS$ ), 3.66 (3H, s,  $COOCH_3$ ), 3.47 (1H, dd,  $J = 10.7, 6.4$  Hz,  $CHHCl$ ), 3.34 (1H, dd,  $J = 10.7, 5.7$  Hz,  $CHHCl$ ), 2.30 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $CH_2COOCH_3$ ), 2.20-1.93 (2H, m,  $CH_2C(CH_3)=CH$ ), 1.71 (3H, s,  $CH_3$ ), 1.84-1.60 (4H, m,  $CH_2CH_2CH_2COOCH_3$ ), 1.04 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 173.6, 137.5, 127.5, 69.5, 51.4, 49.3, 33.7, 31.8, 23.0, 22.8, 17.9, 12.3.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2943, 2872, 1743, 1461, 1108.

SM (m/e): 333 ( $M^+-C_3H_7$ ), 327 ( $M^+-CH_2Cl$ ).

Masse exacte théorique: 333.1653 ( $M^+-C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 333.1657 ( $M^+-C_3H_7$ ).

**3-[(1Z,3E)-5-Oxo-penta-1,3-di n-1-yl]-1,1-diméthoxy-2-méthoxycarbonylcyclopentanone (99)**

  une solution de l'alcool allylique **69** (119 mg, 440  $\mu\text{mol}$ ) dans un mélange de dichlorométhane (1 mL) et de pentane (4 mL)   0 C fut ajouté le dioxyde de manganèse (383 mg, 4.4 mmol). Le milieu réactionnel fut agité 2 h   la même température, filtré sur un pain de célite et concentré par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner l'aldehyde **99** (104 mg, 88%).

Formule brute:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +234.6$  ( $c = 1.81$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.50 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $\text{C(O)H}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 15.0$  11.0 Hz,  $\text{CH=CH-C(O)}$ ), 6.12 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH-CH=CH}$ ), 6.01 (1H, dd,  $J = 15.0$ , 8.0 Hz,  $\text{CH=CH-C(O)}$ ), 5.69 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH-CH=CH}$ ), 3.60-3.55 (1H, m,  $\text{CH-CH=CH}$ ), 3.57 (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.17, 3.10 (2x3H, 2s,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 2.67 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{CH-CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.98-1.78 (3H, m), 1.48-1.42 (1H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 193.9, 171.4, 146.7, 144.1, 132.5, 127.3, 111.4, 57.6, 51.9, 50.0, 48.9, 41.1, 36.4, 30.1.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2835, 1734, 1684, 1633, 1437, 1256, 1136, 1045.

SM (m/e): 268 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte théorique: 268.1311 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 268.1306 ( $\text{M}^+$ ).

**Oxazolidinone (100)**

  une solution de l'acide carboxylique **97** (58 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) dans le toluène (1 mL)   0 C fut ajouté lentement le chlorure d'oxalyle (18  $\mu\text{L}$ , 208  $\mu\text{mol}$ ) suivie d'une goutte de

diméthylformamide. La solution fut ensuite agitée pendant 30 min à la même température après quoi le toluène et le HCl formés furent évaporé.

À une solution de l'oxazolidinone (23 mg, 179  $\mu\text{mol}$ ) dans le tétrahydrofurane (1.5 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  fut ajouté le butyllithium (1.4 M dans le THF, 137  $\mu\text{L}$ , 192  $\mu\text{mol}$ ). La solution fut agitée 45 min à cette température puis le chlorure d'acide de **97** en solution dans le toluène (500  $\mu\text{L}$ ) fut ajouté. La solution fut alors brassée pendant 20 min à  $-78^\circ\text{C}$  puis 30 min à la température ambiante après quoi une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et une solution aqueuse 0.1N d'hydroxyde de sodium furent ajoutées. Le mélange fut extrait au dichlorométhane, les phases organiques combinées, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner le produit désiré **100** sous forme d'un liquide clair (50 mg, 66%).

Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{NSiCl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.14 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}$ ), 4.68-4.55 (1H, m,  $\text{CHOTIPS}$ ), 4.44-4.38 (1H, m, CHN), 4.28-4.17 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.47 (1H, dd,  $J = 10.8, 6.4$  Hz,  $\text{CHHCl}$ ), 3.35 (1H, dd,  $J = 10.8, 5.6$  Hz,  $\text{CHHCl}$ ), 3.02-2.78 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ ), 2.43-1.65 (5H, m), 1.72 (3H, s,  $=\text{CCH}_3$ ), 1.03 (21H, s, TIPS), 0.90, 0.86 (2x3H, 2d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 172.7, 172.6, 154.0, 137.7, 137.6, 127.4, 69.5, 63.4, 58.4, 49.5, 49.4, 35.4, 35.2, 32.0, 31.8, 28.4, 23.0, 22.6, 22.4, 17.9, 12.3

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2943, 2872, 1784, 1702, 1467, 1384, 1208, 1108, 1067.

Masse exacte théorique: 430.2180 ( $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 430.2184 ( $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ).



## PARTIE EXPÉRIMENTALE DU CHAPITRE 4

### MODE OPÉRATOIRE

### SYNTHÈSE DU DIÉNOPHILE

Les parties expérimentales et la caractérisation du diénophile non rapportées ci-bas sont disponibles dans la thèse de Louis Barriault.

#### Dithiane (115)

À une solution de l'acétal **113** (18.35 g, 48.4 mmol) dans l'acide acétique (75mL) furent ajoutés le 1,3-propanedithiol (5.1 mL, 50.8 mmol) et l'acide *p*-toluènesulfonique (450 mg, 2.4 mmol). La solution fut agitée 30 min à la température ambiante. Le mélange réactionnel fut dilué avec de l'acétate d'éthyle et neutralisé avec du carbonate de potassium. Le mélange fut extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, lavées deux fois avec une solution aqueuse 1M d'hydroxide de sodium, lavées à la saumure, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 9:0.5), par chromatographie-éclair, pour donner le dithiane **115** sous forme d'une huile transparente (13.83 g, 68 %).

Formule brute:  $C_{20}H_{39}OS_2ClSi$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.19 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.2$  Hz, C=CH), 4.68 (1H, dt,  $J = 8.6, 6.3$  Hz, CHOTIPS), 3.98 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz, CH-S), 3.52 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.3$  Hz, CHHCl), 3.39 (1H, dd,  $J = 10.0, 6.3$  Hz, CHHCl), 2.90-2.84 (4H, m,  $(CH_2S)_2$ ), 2.41 (1H, dt,  $J = 13.3, 8.0$  Hz), 2.21-2.10 (2H, m), 1.94-1.83 (3H, m), 1.74 (3H, d,  $J = 1.2$  Hz,  $CH_3C=CH$ ), 1.07 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 136.9, 128.0, 69.5, 49.5, 46.9, 33.5, 30.4, 30.2, 29.6, 25.9, 22.9, 18.0, 17.9, 12.4.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2945, 2865, 1460, 1108, 1068.

SM (m/e): 379 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique: 379.1352 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 379.1343 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

### Sulfoxyde (116)

À une solution du dithiane (10.92 g, 25.8 mmol) dans le dichlorométhane (140 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  fut ajouté l'acide *m*-chloroperbenzoïque (5.9 g, 34 mmol). La solution fut agitée 45 min puis une solution de thiosulfate de sodium 1M fut ajoutée. Le mélange fut réchauffé à la température ambiante puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane-acétate d'éthyle, 1:1), par chromatographie-éclair, pour donner le sulfoxyde **116** sous forme d'une huile transparente (7.2 g, 64 %).

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du sulfoxyde et du carbone adjacent.

Formule brute:  $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{S}_2\text{ClSi}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.19 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 4.68-4.58 (1H, m,  $\text{CHOTIPS}$ ), 3.57-3.31 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , CHS), 2.73-2.18 (9H, m), 1.72 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ), 1.71-1.60 (1H, m), 1.07 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 136.5, 136.3, 128.5, 128.2, 69.5, 69.4, 65.6, 65.1, 53.8, 49.4, 49.2, 30.0, 29.9, 29.4, 29.3, 28.9, 28.3, 27.4, 26.4, 23.0, 22.7, 18.0, 17.9, 12.3.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2943, 2861, 1666, 1461, 1108, 1038.

SM (m/e): 438 ( $\text{M}^+$ ), 395 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique: 438.1849 ( $\text{M}^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 438.1852 ( $\text{M}^+$ ).

## COUPLAGE

### Alcool (117a)

À une solution du sulfoxyde **116** (183 mg, 418  $\mu\text{mol}$ ) dans le tétrahydrofurane (2 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  fut ajouté le butyllithium (1.3 M dans le tétrahydrofurane, 338  $\mu\text{L}$ , 439  $\mu\text{mol}$ ). La solution fut agitée 10 min puis une solution de l'aldéhyde **99** (56 mg, 209  $\mu\text{mol}$ ) dans le tétrahydrofurane (1 mL) à  $-78^\circ\text{C}$  fut ajoutée. Le mélange réactionnel fut agité 15 min puis une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium fut ajoutée. Le mélange fut réchauffé à la température ambiante et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 3:7), par chromatographie-éclair, pour donner les alcools **117a** (79 mg, 53%) et **117b** (34 mg, 23%) sous forme d'huiles transparentes.

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du sulfoxyde, du carbone adjacent et de l'alcool.

Formule brute:  $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{O}_7\text{S}_2\text{ClSi}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.87-6.73 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}$ ), 6.04-5.93 (1H, m,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCHOH}$ ), 5.91-5.76 (1H, m,  $\text{CH}-\text{CHOH}$ ), 5.52-5.45 (1H, m,  $\text{CHOH}$ ), 5.36-5.29 (1H, m,  $\text{CHCHCHC}(\text{O})$ ), 5.17-5.14 (1H, m,  $\text{CHCHOTIPS}$ ), 4.65-4.55 (1H, m,  $\text{CHOTIPS}$ ), 3.71-3.24 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CHCHC}(\text{O})$ ), 3.67, 3.64 (3H, 2s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.27, 3.20 (2x3H, 2s,  $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ ), 2.98-2.20 (9H, m), 2.17-1.65 (5H, m), 1.77 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ), 1.55-1.43 (1H, m), 1.05 (21H, s, TIPS).

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3319, 2943, 2861, 1737, 1461, 1437, 1120, 1061.

SM (m/e): 663 ( $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte théorique: 663.2581 ( $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 663.2585 ( $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ).

**Alcool (117b)**

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du sulfoxyde, du carbone adjacent et de l'alcool.

Formule brute:  $C_{34}H_{59}O_7S_2ClSi$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.72-6.64 (1H, m,  $\underline{CH}=CH-CHOH$ ), 6.01-5.93 (2H, m,  $\underline{CH}-CH=CHCHOH$ ,  $\underline{CH}-CHOH$ ), 5.31 (1H, t,  $J = 10.3$  Hz,  $\underline{CH}CHCHC(O)$ ), 5.10-5.06 (1H, m,  $\underline{CH}CHOTIPS$ ), 5.00 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $\underline{CHOH}$ ), 4.56-4.48 (1H, m,  $\underline{CHOTIPS}$ ), 3.72-3.25 (3H, m,  $CH_2Cl$ ,  $\underline{CH}CHC(O)$ ), 3.65, 3.62 (3H, 2s,  $CO_2CH_3$ ), 3.25, 3.17 (2x3H, 2s,  $C(OCH_3)_2$ ), 2.69 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $CHC(O)$ ), 2.50-1.21 (14H, m), 1.65 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz,  $\underline{CH}_3C=CH$ ), 1.05 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.9, 137.3, 135.5, 135.4, 130.6, 129.3, 128.3, 127.7, 111.6, 75.3, 69.5, 58.0, 57.9, 51.9, 50.1, 48.8, 40.8, 30.4, 26.8, 23.1, 18.0, 17.9, 12.3.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3324, 2944, 2866, 1731, 1463, 1434, 1117, 1049, 1015.

Masse exacte théorique: 663.2581 ( $M^+-C_3H_7$ ).

Masse exacte expérimentale: 663.2585 ( $M^+-C_3H_7$ ).

**Sulfoxyde (118a)**

À une solution du sulfoxyde **117a** (916 mg, 1.30 mmol) dans le diméthylformamide (3 mL) et le diméthylsulfoxyde (6 mL) à 0°C furent ajoutés l'iodométhane (808  $\mu$ L, 13.0 mmol) et l'hydroxyde de potassium (363 mg, 6.48 mmol). Le mélange fut agité pendant 16 h à la température ambiante, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec un mélange éther/hexane/acétate d'éthyle. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (dichlorométhane-acétate d'éthyle, 6:4), par chromatographie-éclair, pour donner l'alcool **118a** (716 mg, 78%) sous forme d'une huile transparente.

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du sulfoxyde, du carbone adjacent et du méthoxy.

Formule brute:  $C_{35}H_{61}O_7S_2ClSi$ .

$[\alpha]_D^{22} = + 42.07$  ( $c = 0.95$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.64-6.55 (1H, m,  $\underline{CH}=CH-CHOMe$ ), 5.97-5.88 (1H, m,  $\underline{CH}-CH=CHCHOMe$ ), 5.61-5.48 (1H, m,  $\underline{CH}-CHOMe$ ), 5.32-5.24 (1H, m,  $\underline{CH}CHCHC(O)$ ), 5.10-5.07 (1H, m,  $\underline{CH}CHOTIPS$ ), 4.55-4.48 (1H, m,  $\underline{CH}OTIPS$ ), 4.06-4.02 (1H, m,  $\underline{CH}OMe$ ), 3.61, 3.59 (3H, 2s,  $CO_2CH_3$ ), 3.59-3.13 (3H, m,  $CH_2Cl$ ,  $\underline{CH}CHC(O)$ ), 3.30, 3.27 (3H, 2s,  $CHOCH_3$ ), 3.21, 3.14 (2x3H, 2s,  $C(OCH_3)_2$ ), 2.71-1.63 (14H, m), 1.68 (3H, s,  $\underline{CH}_3C=CH$ ), 1.48-1.32 (1H, m), 0.99 (21H, s, TIPS).

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2940, 2865, 1733, 1464, 1109, 1050.

SM (m/e): 670 ( $M^+-X$ ).

Masse exacte théorique: 670.2917 ( $M^+-X$ ).

Masse exacte expérimentale: 670.2909 ( $M^+-X$ ).

### Sulfoxyde (118b)

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du sulfoxyde, du carbone adjacent et du méthoxy.

Formule brute:  $C_{35}H_{61}O_7S_2ClSi$ .

$[\alpha]_D^{22} = + 61.64$  ( $c = 1.14$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.69-6.60 (1H, m,  $\underline{CH}=CH-CHOMe$ ), 5.99 (1H, t,  $J = 10.5$  Hz,  $\underline{CH}-CH=CHCHOMe$ ), 5.81 (1H, dd,  $J = 15.0, 9.0$  Hz,  $\underline{CH}-CHOMe$ ), 5.32 (1H, t,  $J = 10.5$  Hz,  $\underline{CH}CHCHC(O)$ ), 5.08-5.04 (1H, m,  $\underline{CH}CHOTIPS$ ), 4.57-4.51 (1H, m,  $\underline{CH}OTIPS$ ), 4.41-4.37 (1H, m,  $\underline{CH}OMe$ ), 3.67-3.00 (3H, m,  $CH_2Cl$ ,  $\underline{CH}CHC(O)$ ), 3.62, 3.60 (3H, 2s,  $CO_2CH_3$ ), 3.26, 3.25 (3H, 2s,  $CHOCH_3$ ), 3.24, 3.16 (2x3H, 2s,

$C(OCH_3)_2$ ), 2.69 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz,  $CHC(O)$ ), 2.57-1.65 (13H, m), 1.63 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz,  $CH_3C=CH$ ), 1.52-1.41 (1H, m), 1.01 (21H, s, TIPS).

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2940, 2865, 1739, 1464, 1432, 1088, 1050.

SM (m/e): 670 ( $M^+-X$ ).

Masse exacte théorique: 670.2917 ( $M^+-X$ ).

Masse exacte expérimentale: 670.2909 ( $M^+-X$ ).

### Dithiane (119a)

À une solution du sulfoxyde **118a** (716 mg, 994  $\mu$ mol) dans le dichlorométhane (15 mL) à 0°C furent ajoutés la triéthylamine (416  $\mu$ L, 2.98 mmol) et le tétraiodure de diphosphore (595 mg, 1.04 mmol). Après 15 min une solution aqueuse (1M) de thiosulfate de sodium fut ajoutée et la réaction fut extraite au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 8:2), par chromatographie-éclair, pour donner le dithiane **119a** (612 mg, 87%) et le composé **119b** (20 mg, 3%) sous forme d'huiles transparentes.

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du méthoxy.

Formule brute:  $C_{35}H_{61}O_6S_2ClSi$ .

$[\alpha]_D^{22} = +57.70$  ( $c = 1.39$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.59 (1H, dd,  $J = 15.1, 11.0$  Hz,  $CH=CH-CHOMe$ ), 5.99 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $CH-CH=CHCHOMe$ ), 5.73 (1H, dd,  $J = 15.0, 8.6$  Hz,  $CH-CHOMe$ ), 5.28 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $CHCHCHC(O)$ ), 5.09 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $CHCHOTIPS$ ), 4.65-4.59 (1H, m,  $CHOTIPS$ ), 3.82-3.75 (1H, m,  $CHOMe$ ), 3.61, (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.59-3.31 (3H, m,  $CH_2Cl$ ,  $CHCHC(O)$ ), 3.29, 3.27 (3H, 2s,  $CHOCH_3$ ), 3.23, 3.16 (2x3H, 2s,  $C(OCH_3)_2$ ), 3.01-2.67 (5H, m,  $(CH_2S)_2$ ,  $CHC(O)$ ), 2.37-1.77 (9H, m), 1.67 (3H, s,  $CH_3C=CH$ ), 1.48-1.42 (1H, m), 1.02 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.9, 138.1, 134.9, 134.8, 131.0, 129.4, 128.5, 127.1, 127.0, 111.5, 89.1, 69.7, 58.1, 58.0, 57.2, 56.8, 56.0, 51.7, 50.0, 49.4, 49.3, 48.9, 41.0, 36.4, 35.0, 30.4, 27.8, 26.6, 26.4, 26.3, 24.8, 23.4, 18.0, 17.9, 12.3.

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2947, 2869, 1741, 1462, 1436, 1254, 1108.

SM (m/e): 641 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2$ ).

Masse exacte théorique: 641.2921 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2$ ).

Masse exacte expérimentale: 641.2914 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2$ ).

### Produit secondaire (119b)

Formule brute:  $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{O}_5\text{S}_2\text{ClSi}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.68 (1H, dd,  $J = 15.1, 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOMe}$ ), 5.99 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCHOMe}$ ), 5.82-5.70 (1H, m,  $\text{CH}-\text{CHOMe}$ ), 5.38 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $\text{CHCHCC}(\text{O})$ ), 5.12 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CHCHOTIPS}$ ), 4.70-4.63 (1H, m,  $\text{CHOTIPS}$ ), 4.05-3.93 (1H, m), 3.82-3.80 (1H, m,  $\text{CHOMe}$ ), 3.86, (3H, s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.53-3.22 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.63, 3.62 (3H, 2s,  $\text{CHOCH}_3$ ), 3.34 (3H, s,  $=\text{C}-\text{OCH}_3$ ), 3.01-1.25 (14H, m), 1.72 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ), 1.05 (21H, s, TIPS).

IR (film,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2944, 2861, 1714, 1690, 1632, 1461, 1379, 1232, 1062.

SM (m/e): 641 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ).

Masse exacte théorique: 641.2921 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ).

Masse exacte expérimentale: 641.2914 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ).

### $\beta$ -Céto-ester (120a et 120b)

À une solution du cétal **119a** (610 mg, 866  $\mu\text{mol}$ ) dans le dichlorométhane (10 mL) à  $0^\circ\text{C}$  fut ajoutée une solution d'acide trifluoroacétique (100  $\mu\text{L}$ ) dans l'eau (100  $\mu\text{L}$ ). Le milieu réactionnel fut agité pendant 1.5 h à  $0^\circ\text{C}$ , traité avec une solution de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de

magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut (560 mg, 98%) fut utilisé directement pour la prochaine étape.

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du méthoxy.

Formule brute:  $C_{33}H_{55}O_5S_2ClSi$ .

$[\alpha]_D^{22} = +90.32$  ( $c = 0.47$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.59 (1H, dd,  $J = 15.1, 11.0$  Hz,  $CH=CH-CHOMe$ ), 6.14 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $CH-CH=CHCHOMe$ ), 5.87-5.73 (1H, m,  $CH-CHOMe$ ), 5.36 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $CHCHCHC(O)$ ), 5.11 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $CHCHOTIPS$ ), 4.67-4.58 (1H, m,  $CHOTIPS$ ), 3.85, 3.80 (1H, 2d,  $CHOMe$ ), 3.74-3.64 (1H, m,  $CHCHC(O)$ ), 3.68, (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.52-3.27 (2H, m,  $CH_2Cl$ ), 3.33, 3.29 (3H, 2s,  $CHOCH_3$ ), 3.02-2.67 (5H, m,  $(CH_2S)_2$ ,  $CHC(O)$ ), 2.51-1.59 (10H, m), 1.70 (3H, s,  $CH_3C=CH$ ), 1.03 (21H, s, TIPS).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 210.6, 210.5, 168.9, 168.8, 138.0, 137.9, 132.4, 132.3, 130.8, 130.7, 130.0, 129.6, 127.2, 127.1, 88.9, 87.9, 69.7, 61.5, 57.4, 57.0, 56.4, 56.1, 52.5, 52.4, 49.5, 49.4, 39.8, 38.1, 35.1, 34.9, 28.1, 27.9, 26.6, 26.5, 26.4, 26.3, 24.8, 24.7, 23.4, 18.0, 17.9, 12.3.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2943, 2861, 1760, 1731, 1461, 1096.

SM (m/e): 421 ( $M^+ - C_{13}H_{17}O_4$ ).

Masse exacte théorique: 627.2765 ( $M^+ - OCH_3$ ).

Masse exacte expérimentale: 627.2776 ( $M^+ - OCH_3$ ).

### Chlorohydrine (121a et 121b).

À une solution de la chlorohydrine protégée **120** (555 mg, 843  $\mu$ mol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à  $-20^\circ C$  fut ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 1.69 mL, 1.69 mmol). Le mélange réactionnel fut agité pendant 5 h à la même température, traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, réchauffé à température ambiante et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques furent



réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner la chlorohydrine **121** sous forme d'une huile claire (350 mg, 80%).

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du méthoxy.

Formule brute:  $C_{24}H_{35}O_5S_2Cl$ .

$[\alpha]_D^{22} = +95.98$  ( $c = 1.45$ ,  $CHCl_3$ ).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.62 (1H, dd,  $J = 15.1, 11.0$  Hz,  $\underline{CH}=\underline{CH}-CHOMe$ ), 6.16 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $\underline{CH}-\underline{CH}=\underline{CH}CHOMe$ ), 5.90-5.81 (1H, m,  $\underline{CH}-CHOMe$ ), 5.37 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $\underline{CH}CHCHC(O)$ ), 5.18 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz,  $\underline{CH}CHOH$ ), 4.57-4.51 (1H, m,  $\underline{CH}OH$ ), 3.89-3.80 (1H, m,  $\underline{CH}OMe$ ), 3.78-3.65 (1H, m,  $\underline{CH}CHC(O)$ ), 3.69, (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.57-3.35 (2H, m,  $CH_2Cl$ ), 3.33, 3.31 (3H, 2s,  $CHOCH_3$ ), 3.07-2.67 (5H, m,  $(CH_2S)_2$ ,  $CHC(O)$ ), 2.52-1.60 (10H, m), 1.74 (3H, s,  $\underline{CH}_3C=CH$ ).

RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 210.5, 169.0, 141.8, 132.5, 132.3, 131.0, 130.7, 130.1, 130.0, 129.6, 124.2, 124.1, 88.8, 88.5, 68.3, 61.5, 57.4, 57.0, 56.1, 56.0, 52.6, 52.4, 49.9, 49.7, 39.8, 38.1, 35.6, 35.5, 35.4, 28.1, 27.8, 26.6, 26.5, 24.8, 24.7, 23.6, 23.5.

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 3480, 2923, 1755, 1725, 1435, 1274, 1091.

SM (m/e): 470 ( $M^+-CH_3OH$ ).

Masse exacte théorique: 470.1352 ( $M^+-CH_3OH$ ).

Masse exacte expérimentale: 470.1347 ( $M^+-CH_3OH$ ).

### Chlorocétone (**122a** et **122b**)

À une solution de l'anhydride trifluoroacétique (229  $\mu L$ , 1.62 mmol) dans le dichlorométhane (3 mL) à  $-78^\circ C$  fut additionné goutte-à-goutte le diméthylsulfoxyde (230  $\mu L$ , 3.25 mmol). Le milieu réactionnel fut agité pendant 20 min à  $-78^\circ C$  après quoi une solution de chlorohydrine

**121** (280 mg, 541  $\mu\text{mol}$ ) dans le dichlorométhane (1.5 mL) fut ajoutée lentement. Le mélange fut brassé 30 min à la même température puis traité avec de la triéthylamine (754  $\mu\text{L}$ , 5.41 mmol), réchauffé à 25°C, traité avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques furent réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner la chlorocétone **122** désirée sous forme d'une huile claire (200 mg, 72%).

Caractérisé sous forme de mélange au niveau du méthoxy.

Formule brute:  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}$ .

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.62 (1H, dd,  $J = 15.1, 11.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOMe}$ ), 6.25-6.10 (2H, m,  $\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCHOMe}$ ,  $\text{C}=\text{CHC}(\text{O})$ ), 5.95-5.85 (1H, m,  $\text{CH}-\text{CHOMe}$ ), 5.35 (1H, t,  $J = 11.0$ ,  $\text{CHCHCHC}(\text{O})$ ), 4.05 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.89-3.62 (2H, m,  $\text{CHOMe}$ ,  $\text{CHCHC}(\text{O})$ ), 3.70, 3.68 (3H, 2s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.35, 3.32 (3H, 2s,  $\text{CHOCH}_3$ ), 3.07-1.60 (15H, m), 1.95 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 210.6, 210.4, 191.3, 190.6, 168.9, 168.8, 163.2, 163.1, 132.6, 132.5, 132.4, 130.6, 130.5, 130.1, 130.0, 129.9, 129.6, 119.3, 119.2, 88.9, 88.1, 61.5, 61.4, 57.4, 57.1, 52.4, 52.3, 49.3, 49.1, 39.8, 39.7, 38.0, 36.5, 34.7, 34.0, 30.2, 28.1, 28.0, 26.6, 26.4, 26.2, 24.6, 20.1.

SM (m/e): 430 ( $\text{M}^+-\text{C}_3\text{H}_7$ ).

## MACROCYCLISATION

### Macrocycle (123a et 123b)

À une solution de carbonate de césium (63 mg, 193  $\mu\text{mol}$ ) dans l'acétonitrile (20 mL) à 40°C fut ajoutée sur une période de 1.5 h, à l'aide d'une pompe seringue, une solution de chlorocétone **122** (20 mg, 38.7  $\mu\text{mol}$ ) dans l'acétonitrile (8 mL). Le milieu réactionnel fut

agité pendant 1.5 h supplémentaire à la même température, refroidi à 25 C, filtré sur un pain de célite, puis concentré par évaporation du solvant. Le produit brut fut purifié sur une colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 7:3), par chromatographie-éclair, pour donner les macrocycles **123a** (7 mg, 37%) et **123b** (9 mg, 47%) sous forme de solide blanc.

### Macrocycle (123a)

Formule brute:  $C_{24}H_{32}O_5S_2$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.48 (1H, dd,  $J = 15.4, 10.7$  Hz,  $\underline{CH}=\underline{CH}-CHOMe$ ), 6.24 (1H, t,  $J = 10.7$ ,  $\underline{CH}-CH=\underline{CH}CHOMe$ ), 5.92 (1H, s,  $C=CC(O)CH_2$ ), 5.82 (1H, dd,  $J = 15.4, 9.2$  Hz,  $\underline{CH}-CHOMe$ ), 5.29 (1H, t,  $J = 10.7$  Hz,  $\underline{CH}-CHCC(O)$ ), (1H, dt,  $J = 10.7, 7.1$  Hz,  $\underline{CH}CHC(O)$ ), 3.88 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz,  $\underline{CHOMe}$ ), 3.69, (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.34-3.24 (2H, m), 3.30 (3H, s,  $CHOCH_3$ ), 3.18, 2.81 (2x1H, 2d,  $J = 19.6$  Hz,  $CH_2Cl$ ), 2.73-2.57 (5H, m), 2.17-1.88 (5H, m), 1.80 (3H, s,  $\underline{CH_3}C=CH$ ), 1.60-1.20 (2H, m).

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2919, 1755, 1731, 1725, 1654, 1431, 1226, 1096.

SM (m/e): 464 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique: 464.1691 ( $M^+$ ).

Masse exacte expérimentale: 464.1696 ( $M^+$ ).

### Macrocycle (123b)

Formule brute:  $C_{24}H_{32}O_5S_2$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  ppm): 6.58 (1H, dd,  $J = 15.3, 10.6$  Hz,  $\underline{CH}=\underline{CH}-CHOMe$ ), 6.26 (1H, t,  $J = 10.6$ ,  $\underline{CH}-CH=\underline{CH}CHOMe$ ), 5.95 (1H, dd,  $J = 15.3, 4.1$  Hz,  $\underline{CH}-CHOMe$ ), 5.86 (1H, s,  $C=CC(O)CH_2$ ), 5.23 (1H, t,  $J = 10.6$  Hz,  $\underline{CH}-CHCC(O)$ ), 4.30 (1H, dt,  $J = 10.6, 7.2$  Hz,  $\underline{CH}CHC(O)$ ), 4.11 (1H, d,  $J = 4.3$  Hz,  $\underline{CHOMe}$ ), 3.69, (3H, s,  $CO_2CH_3$ ), 3.35 (3H, s,  $CHOCH_3$ ), 3.23-2.57 (9H, m), 2.30-1.89 (5H, m), 1.79 (3H, s,  $\underline{CH_3}C=CH$ ), 1.60-1.20 (2H, m).

IR (film,  $\nu$   $cm^{-1}$ ): 2931, 1755, 1731, 1608, 1437, 1214, 1108.

SM (m/e): 464 ( $M^+$ ).

Masse exacte théorique: 464.1691 ( $M^+$ ).

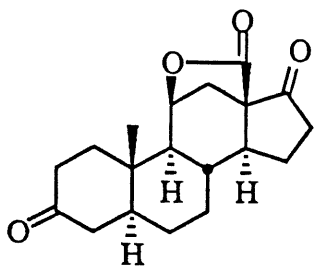
Masse exacte expérimentale: 464.1696 ( $M^+$ ).

**ANNEXES**

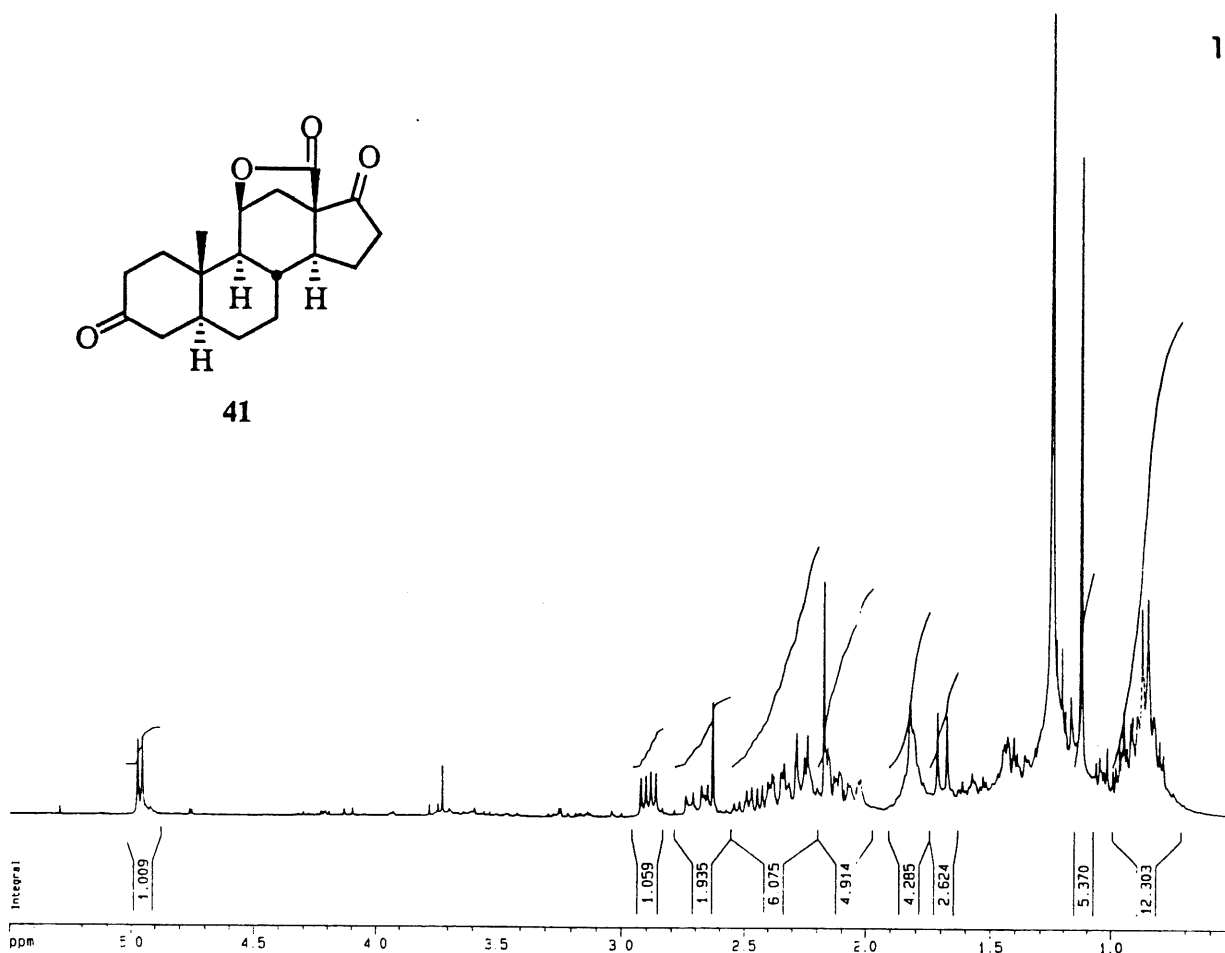
**SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE**

**ET**

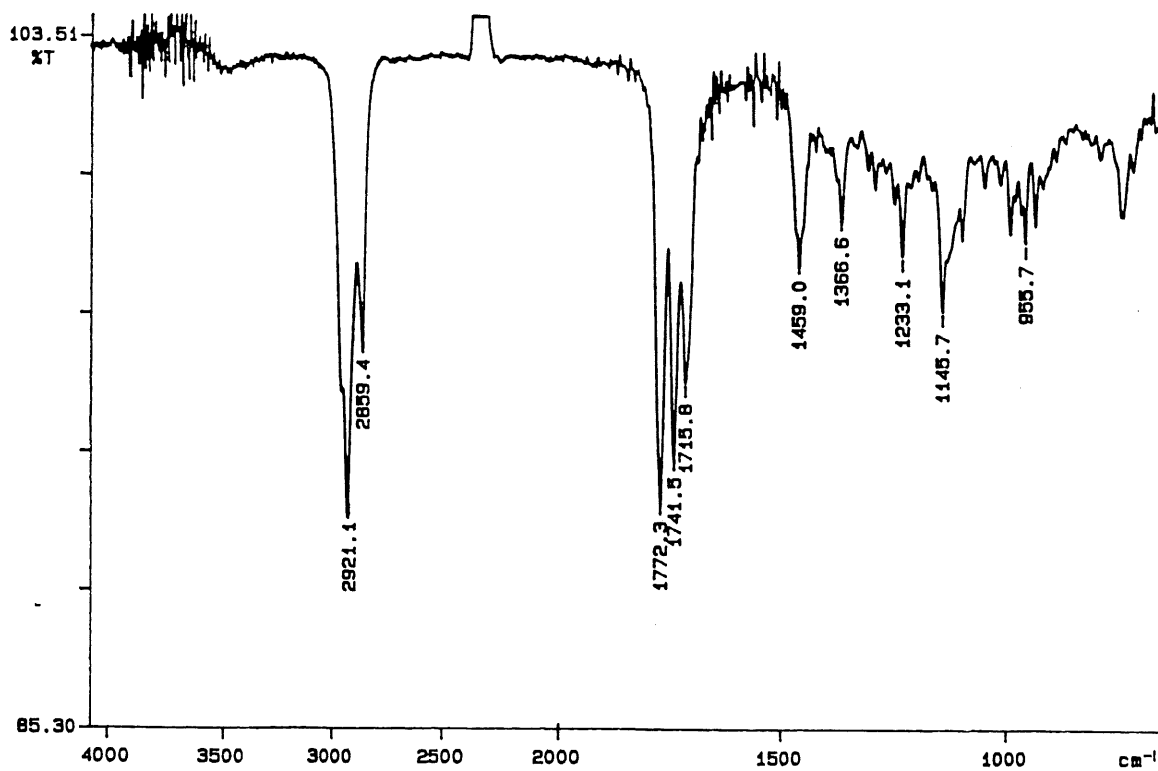
**SPECTRES INFRAROUGES**

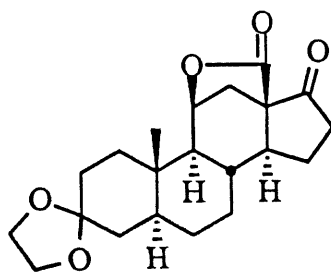


41

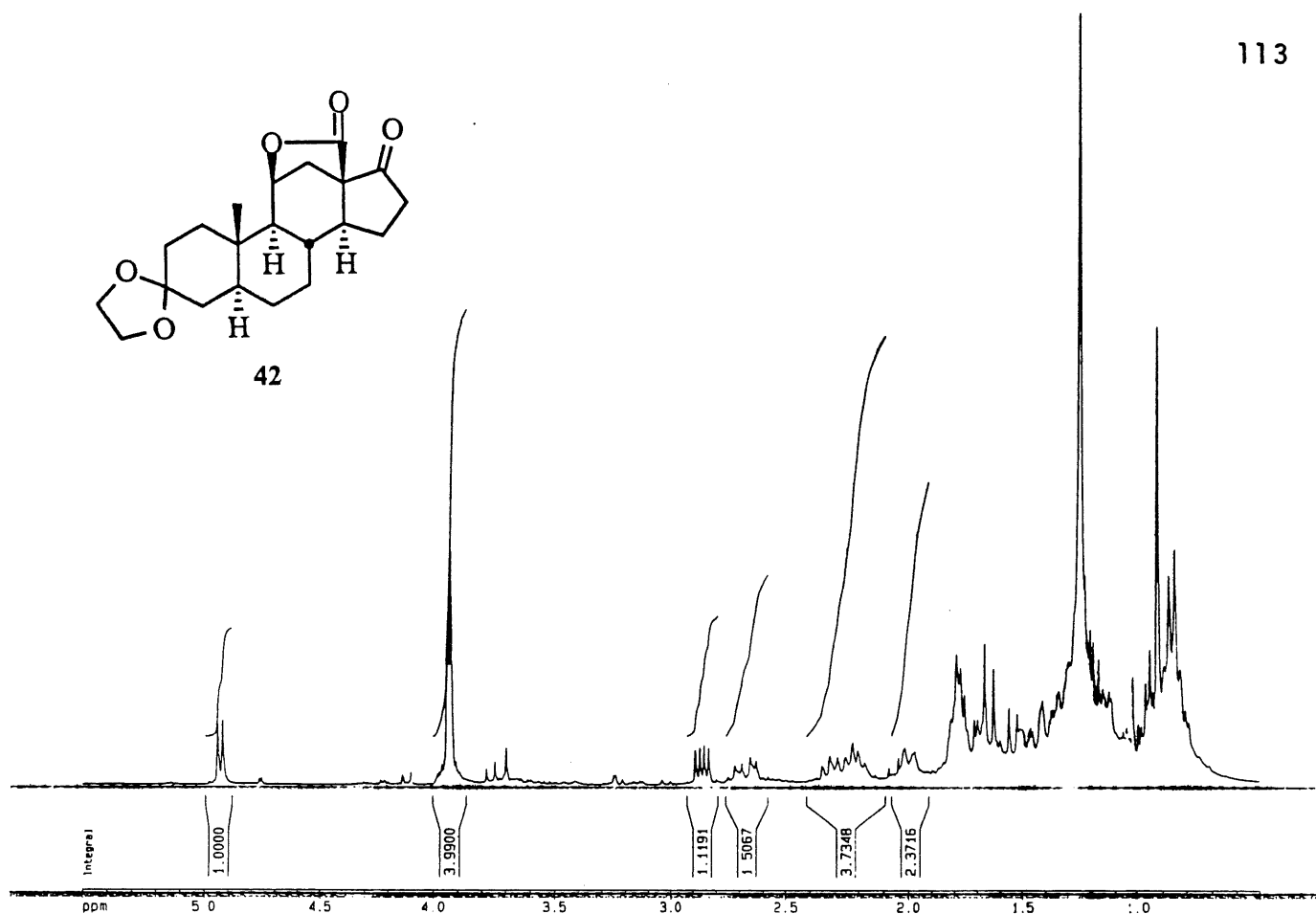


PERKIN ELMER

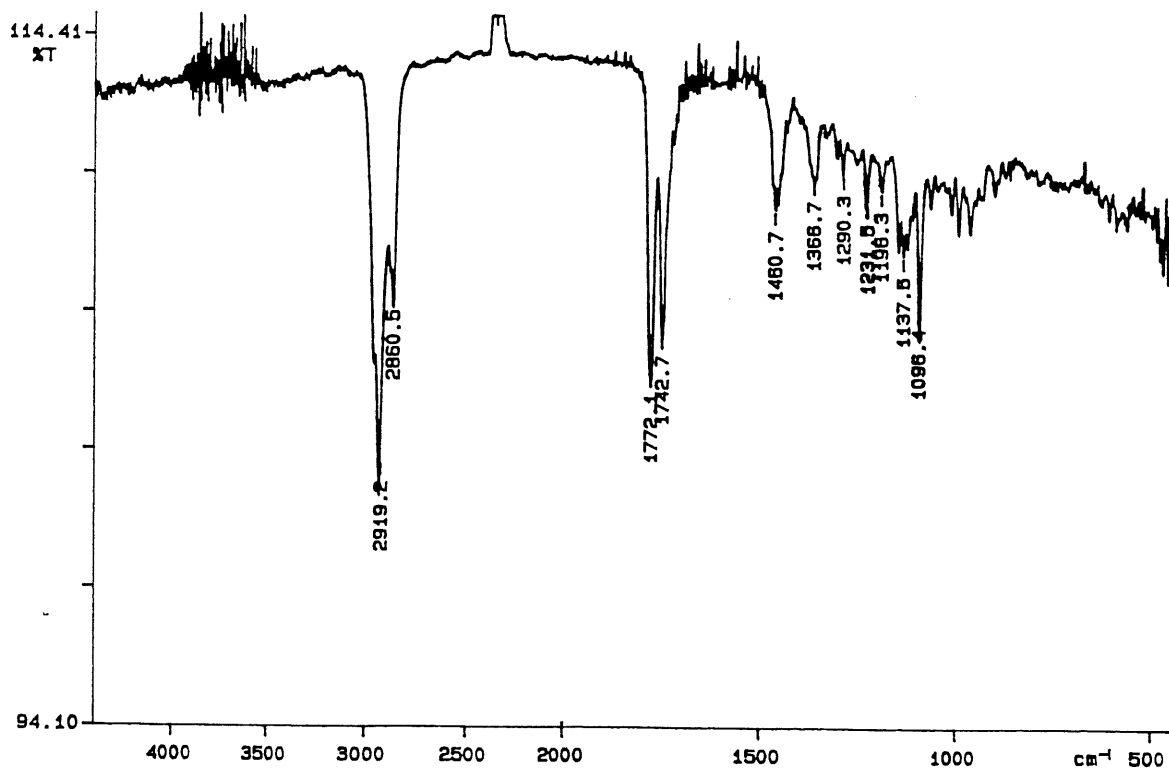


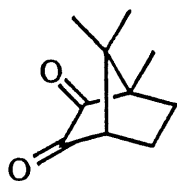


42

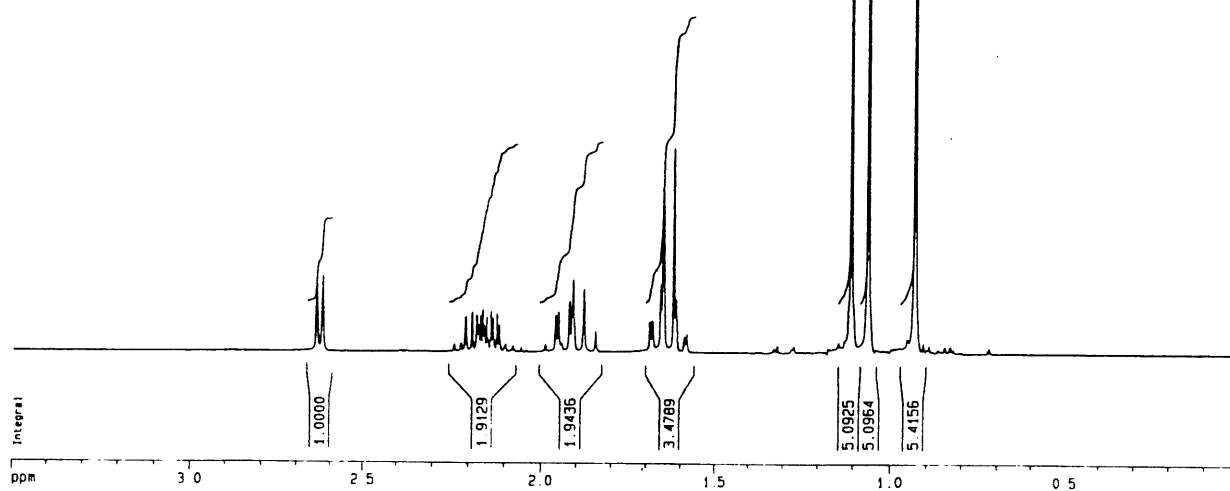


PERKIN ELMER

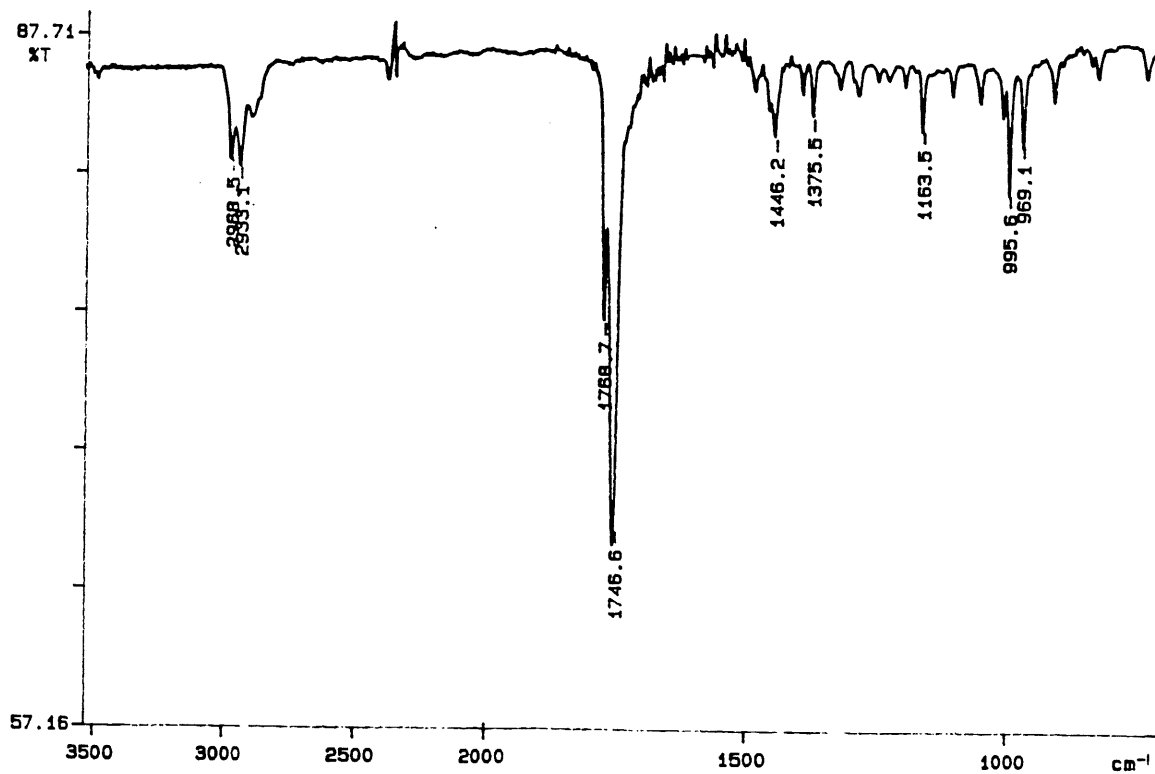




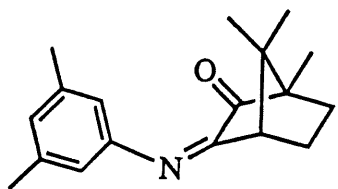
51



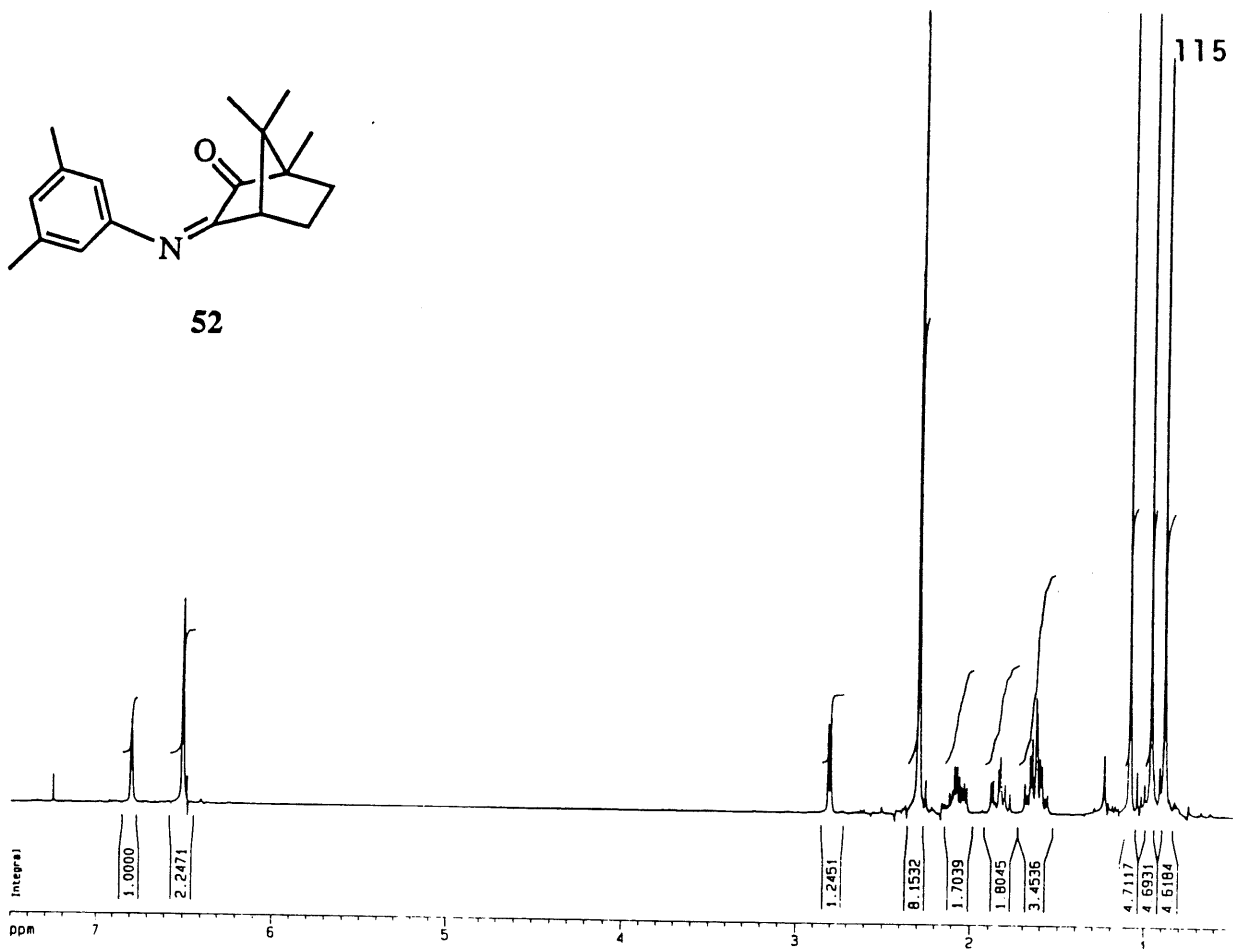
PERKIN ELMER



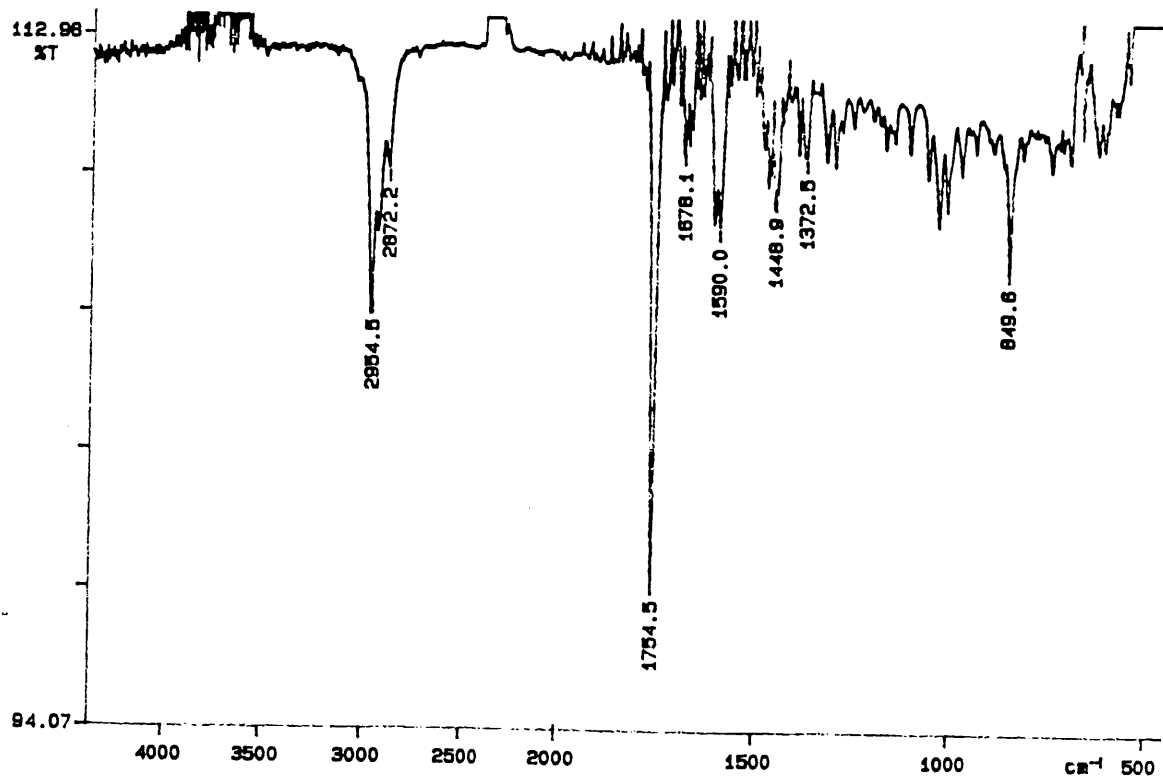


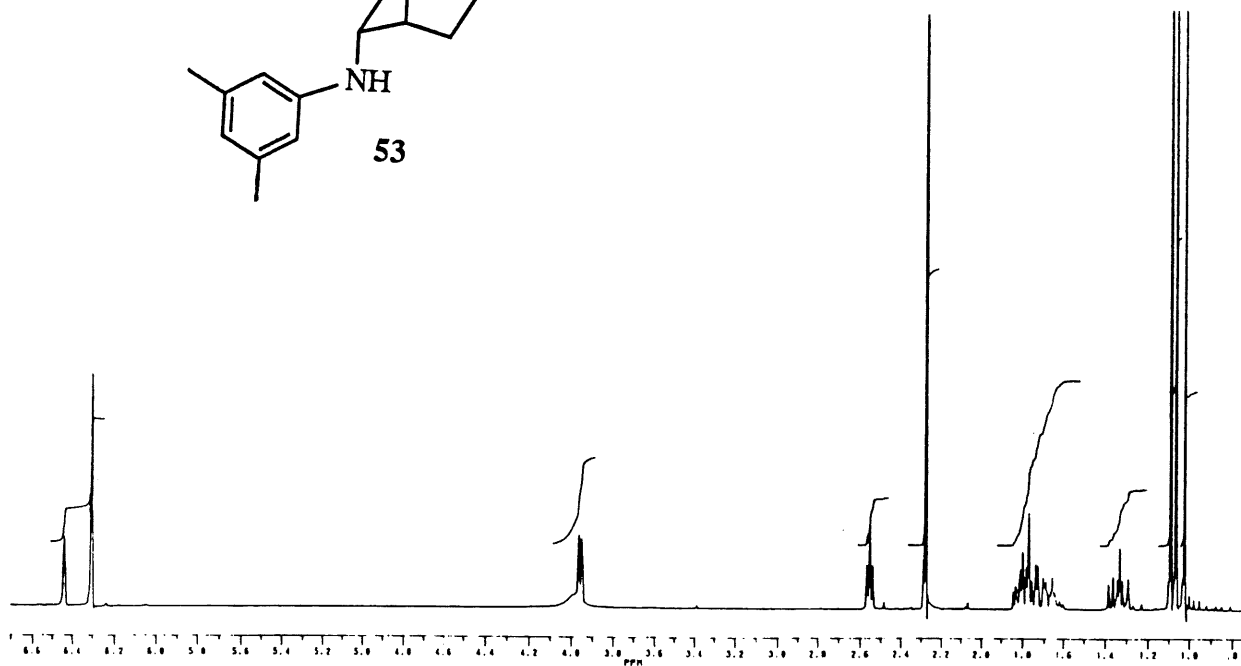
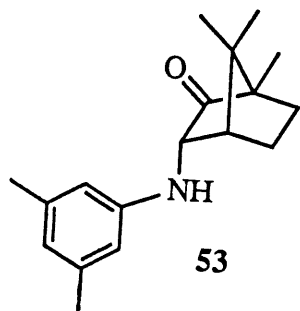


52

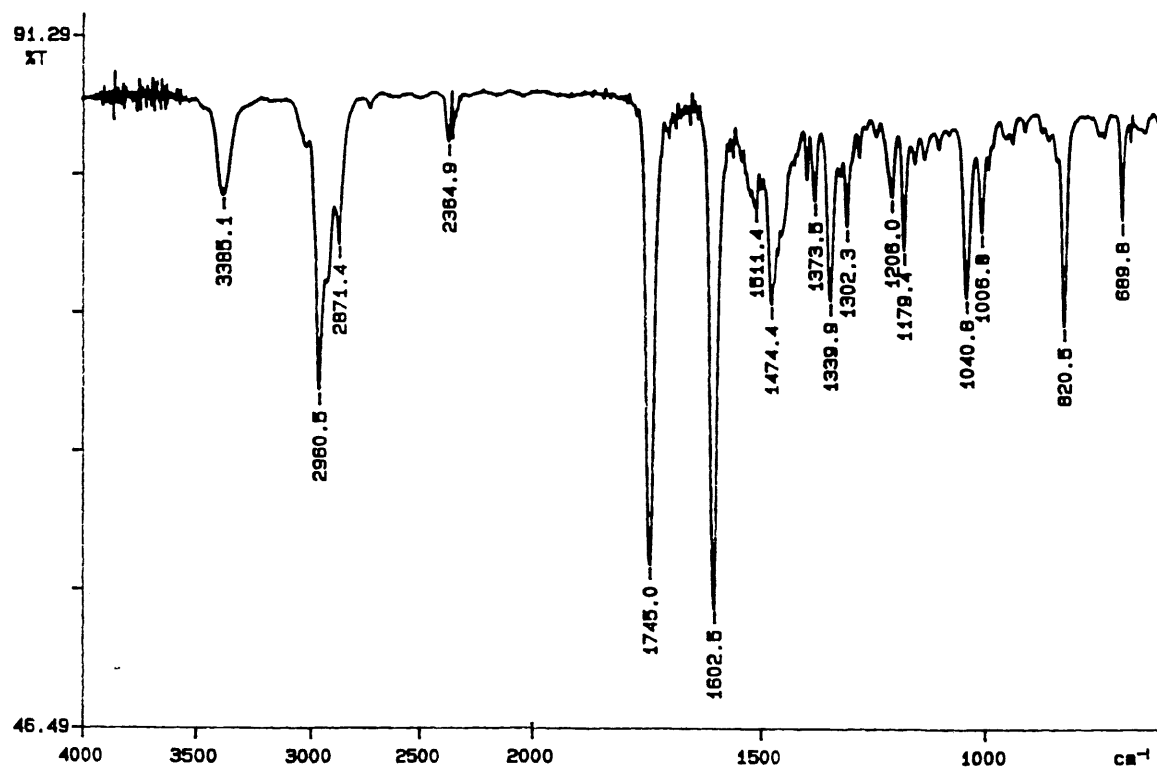


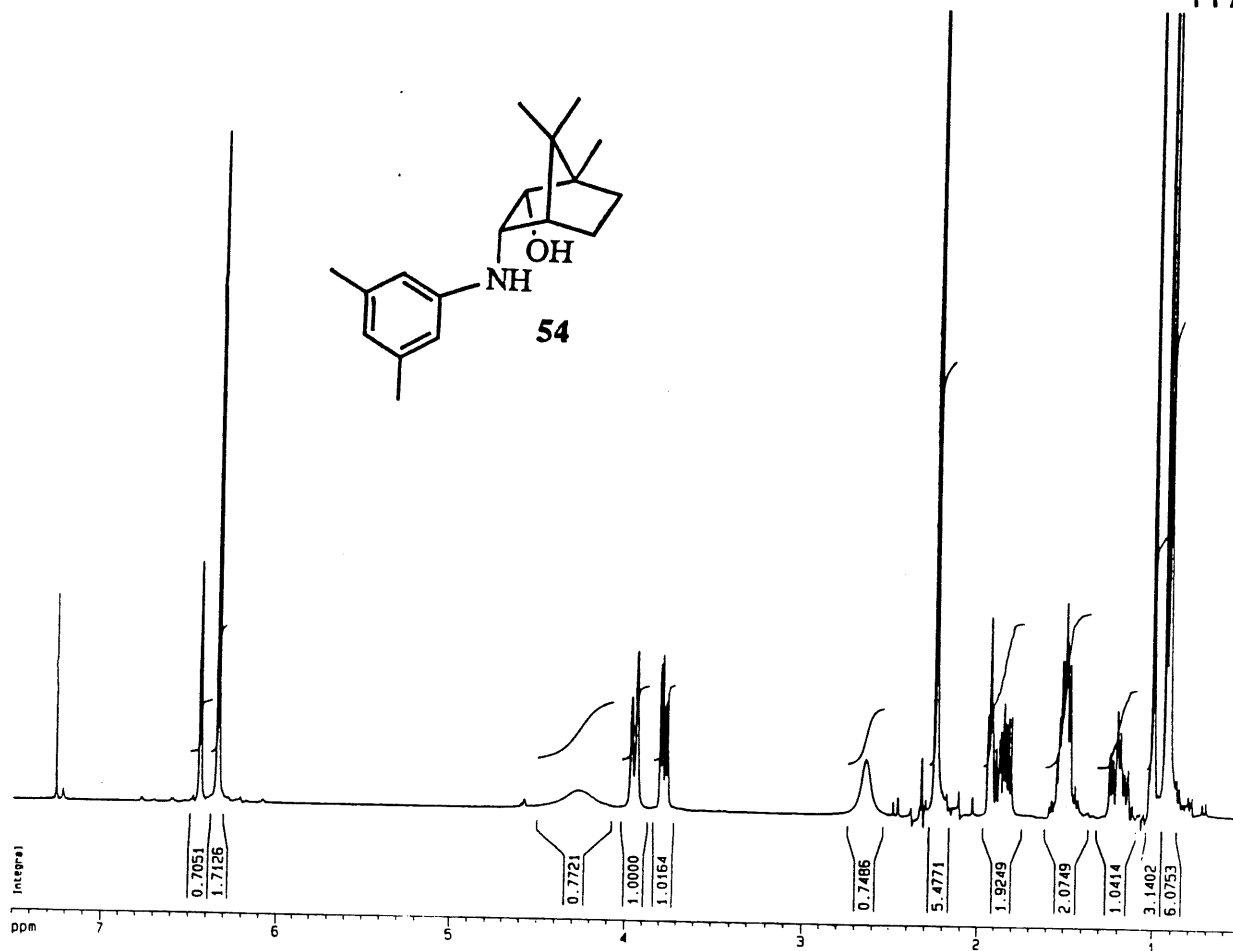
PERKIN ELMER



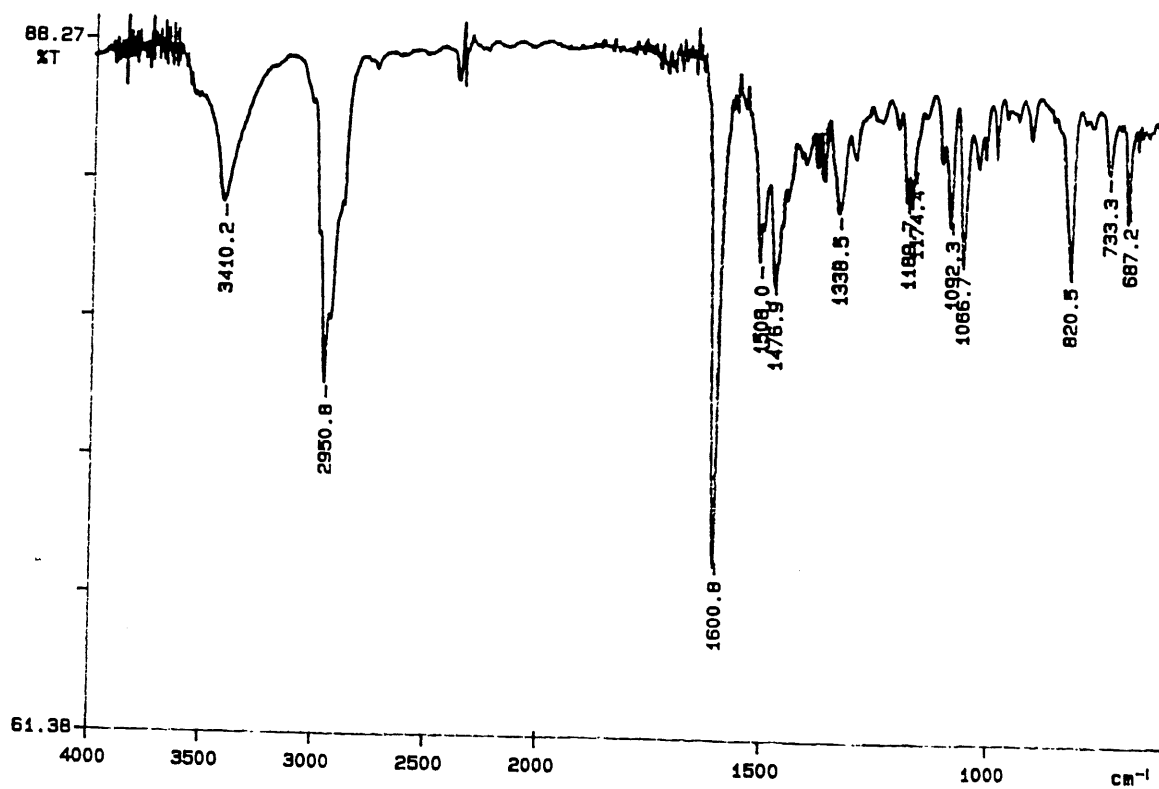


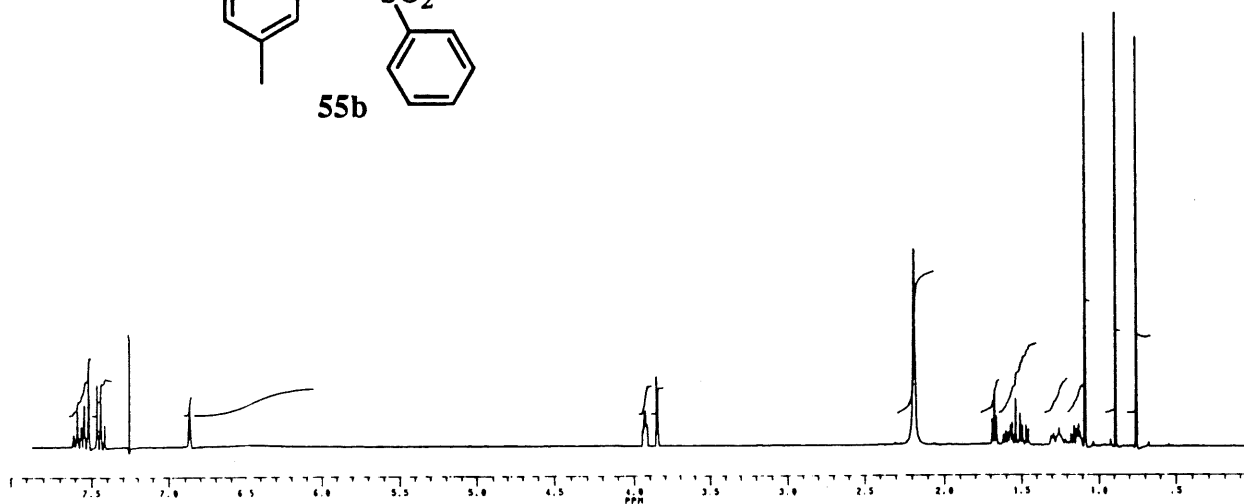
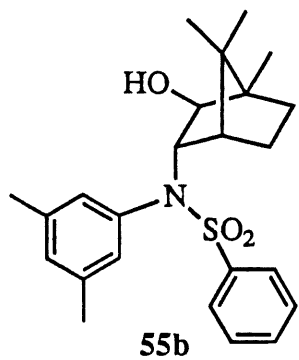
PERKIN ELMER



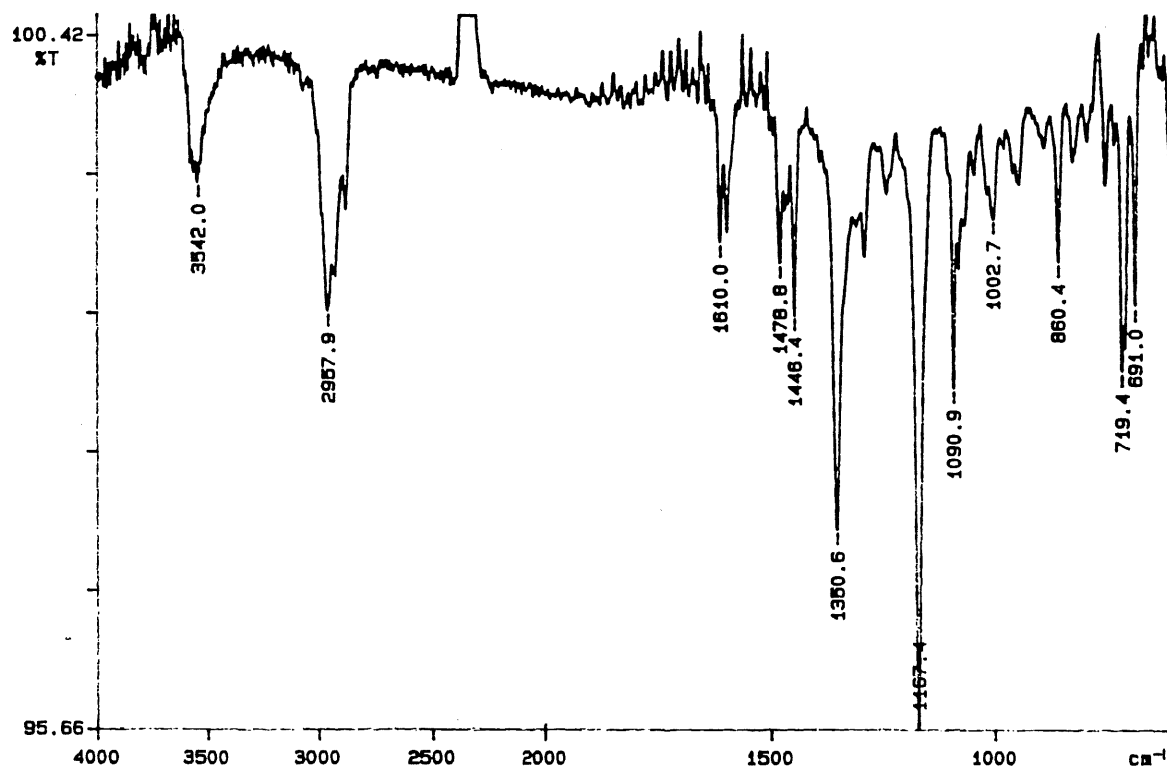


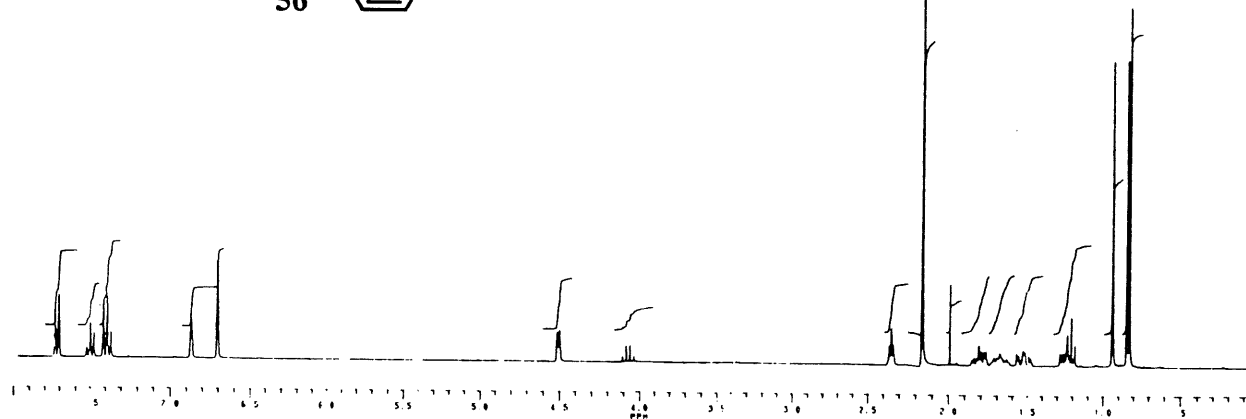
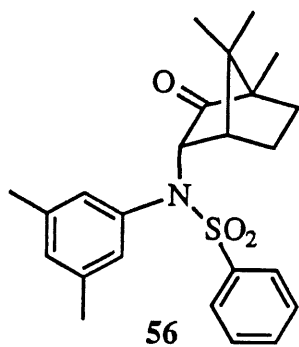
PERKIN ELMER



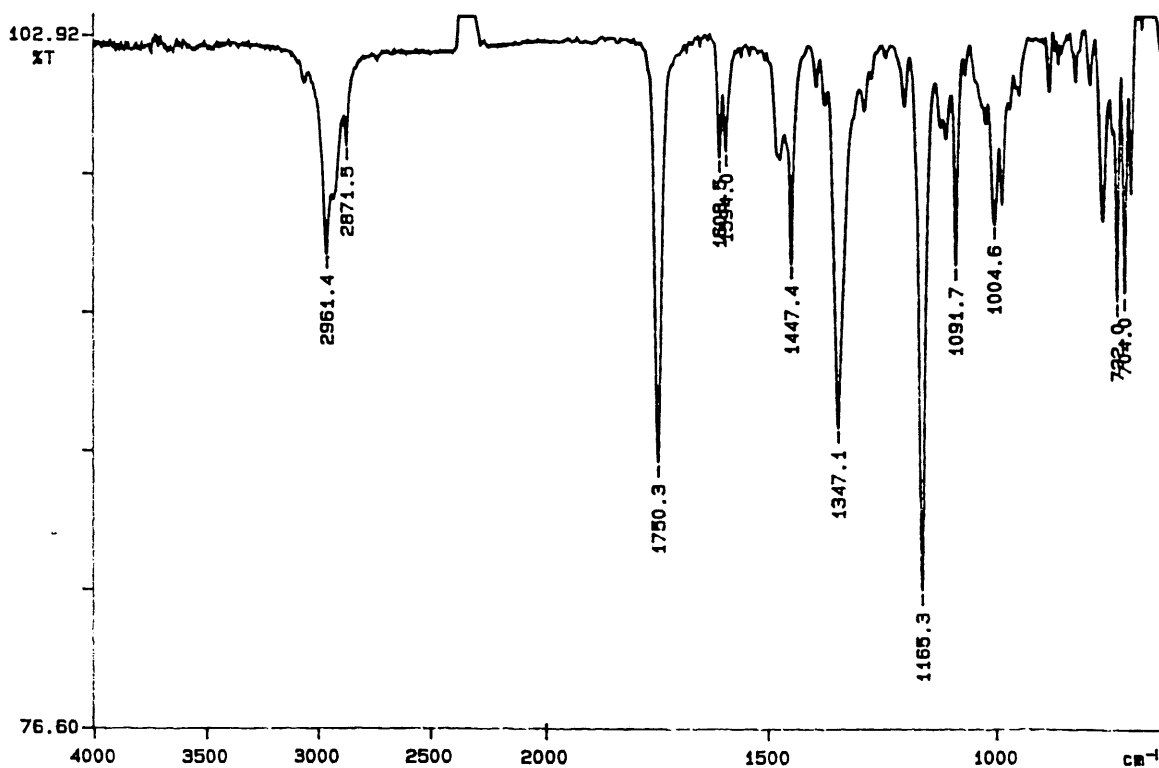


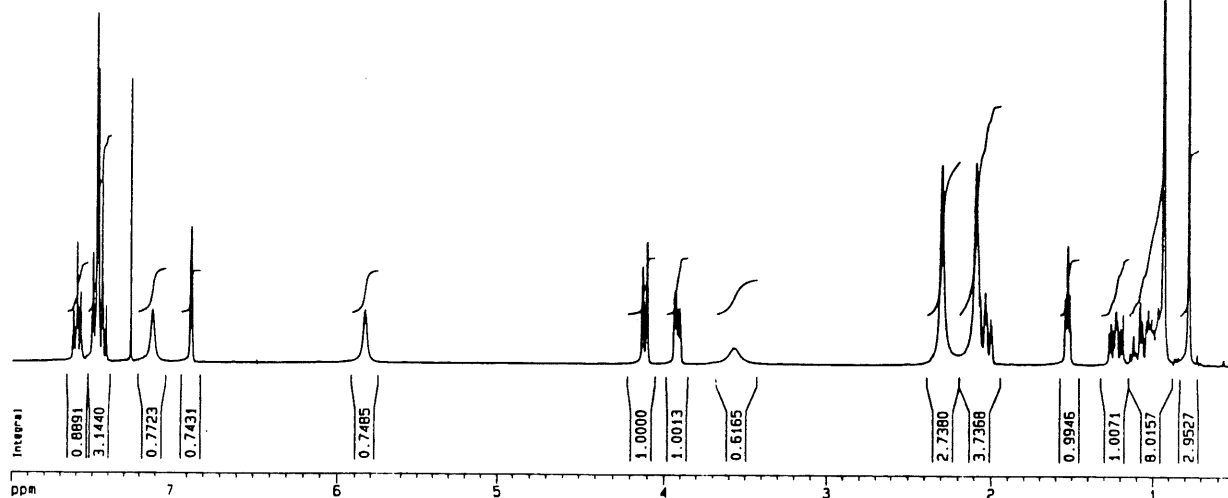
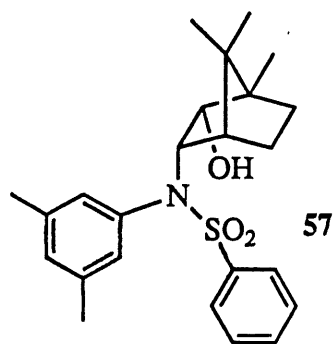
PERKIN ELMER



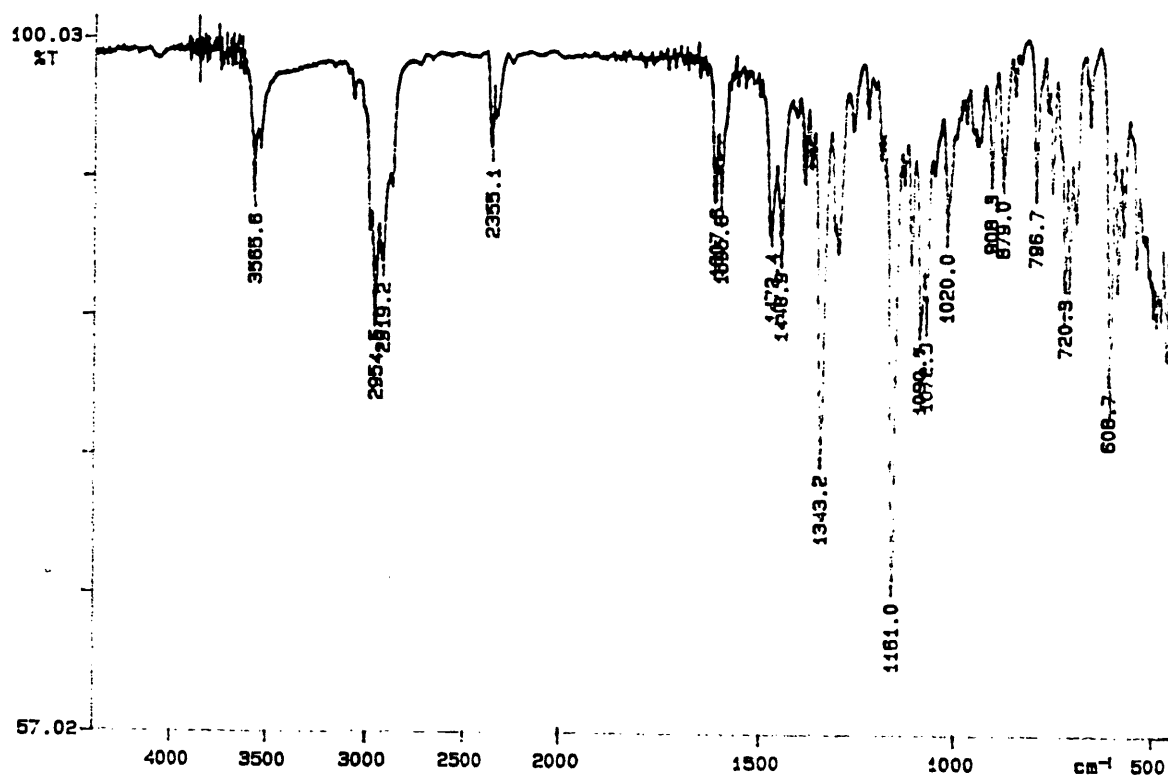


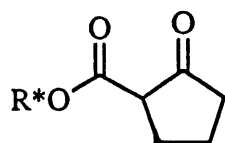
PERKIN ELMER



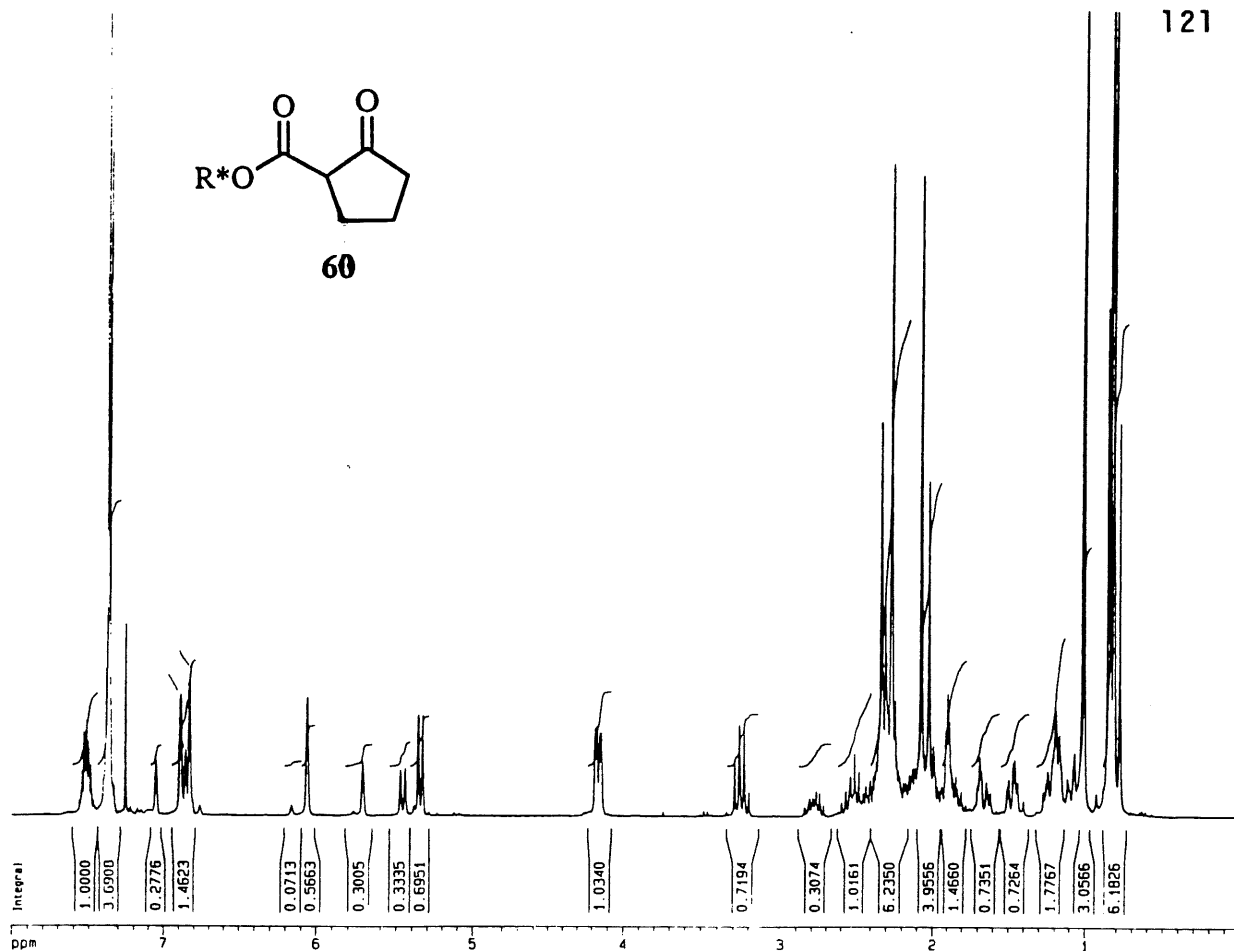


PERKIN ELMER

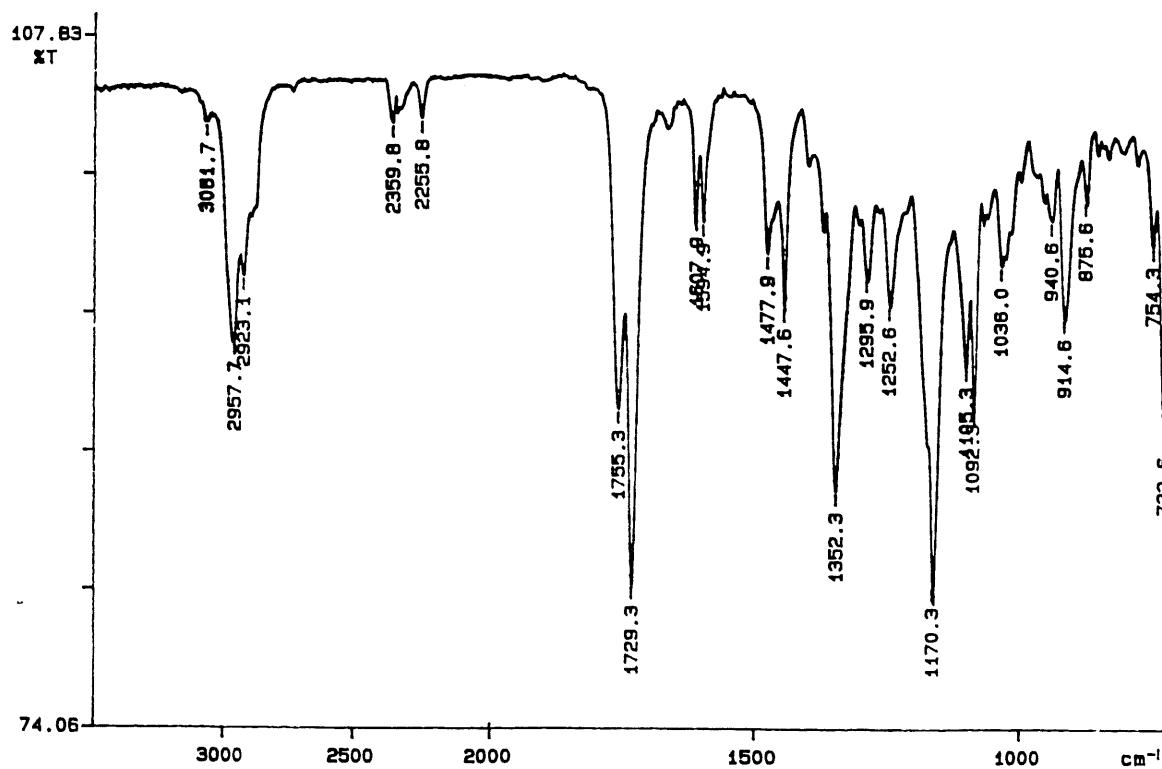


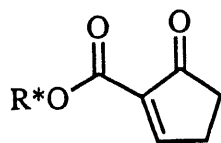


60

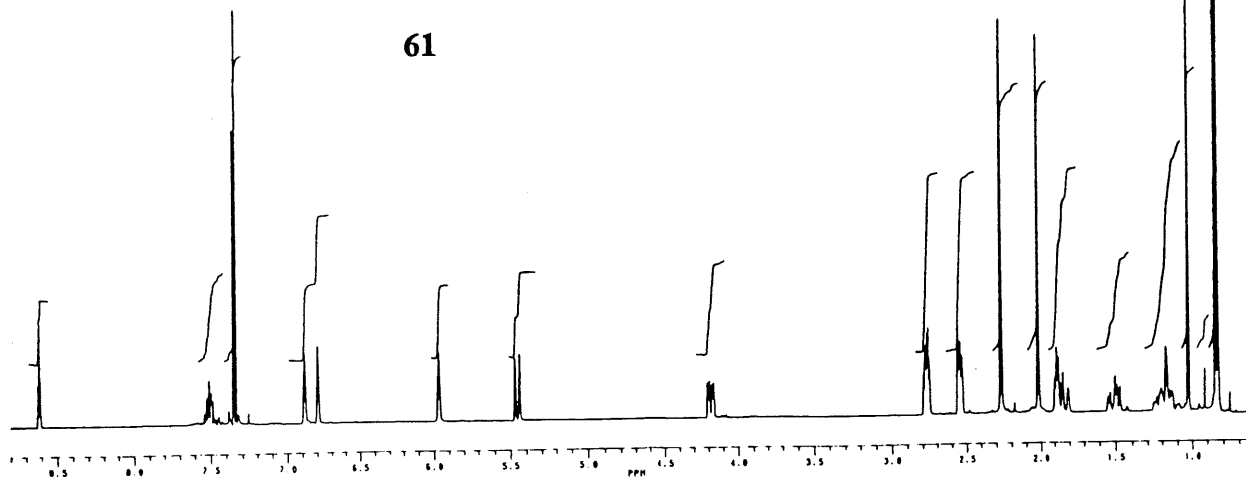


PERKIN ELMER

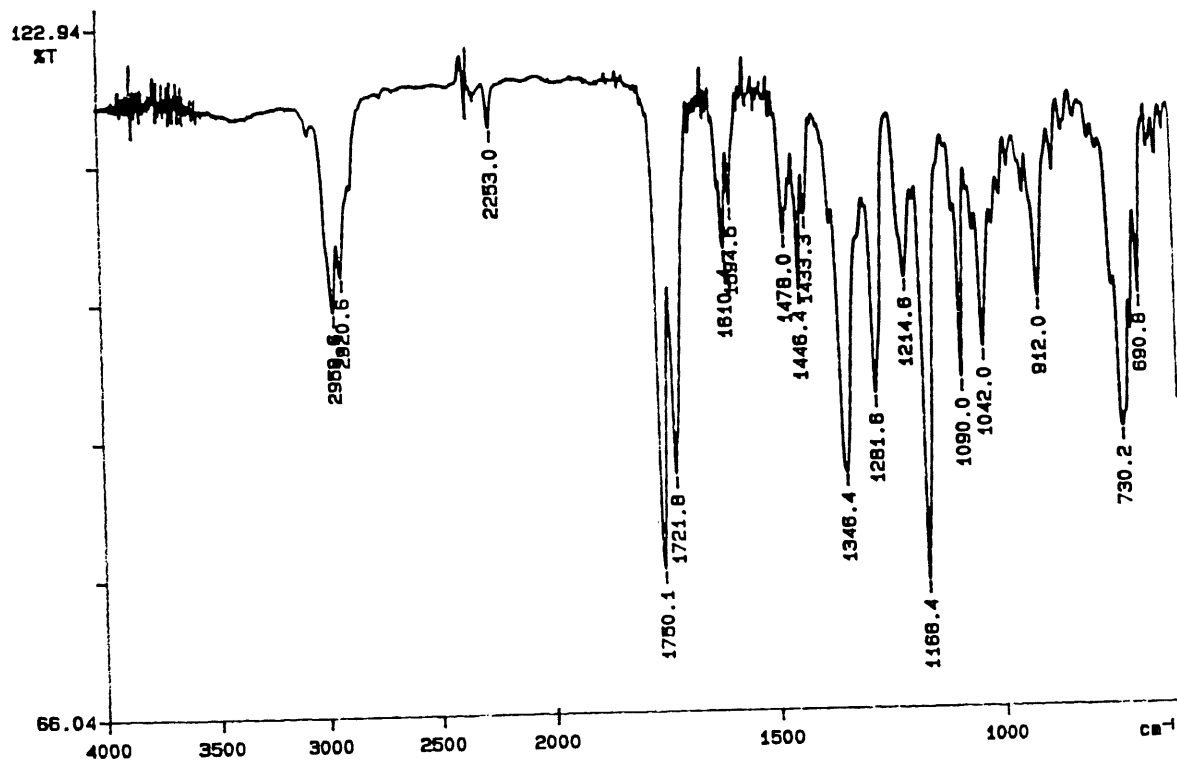




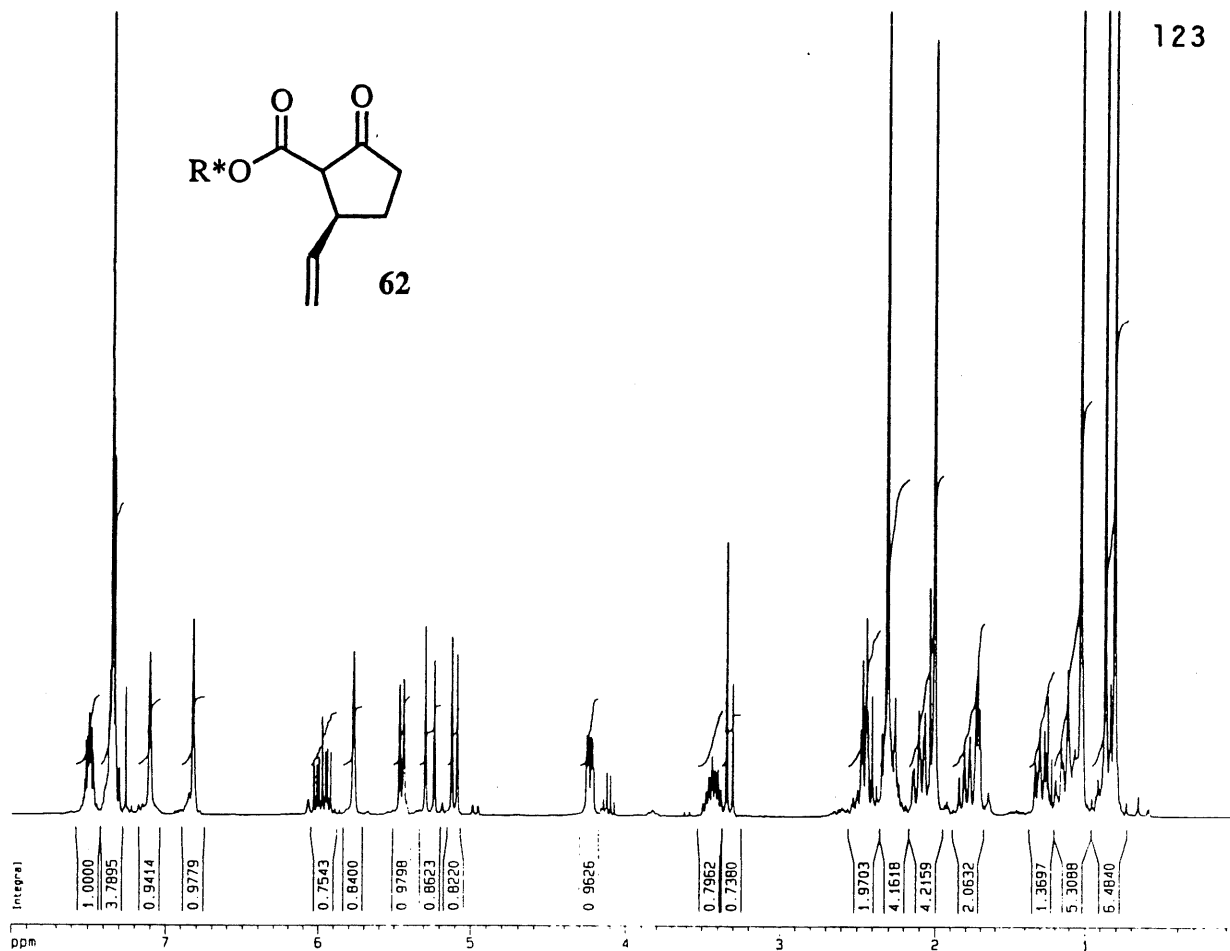
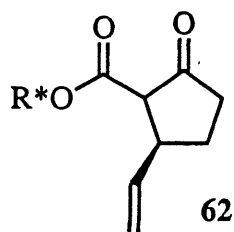
61



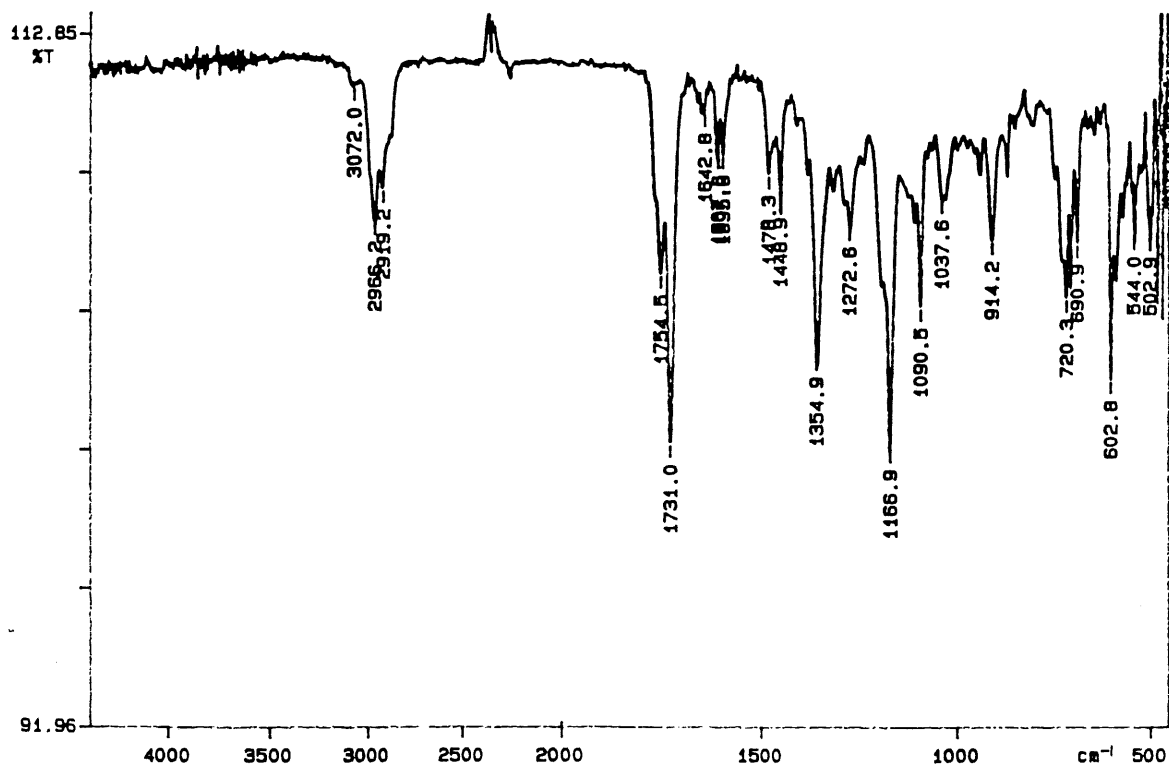
PERKIN ELMER

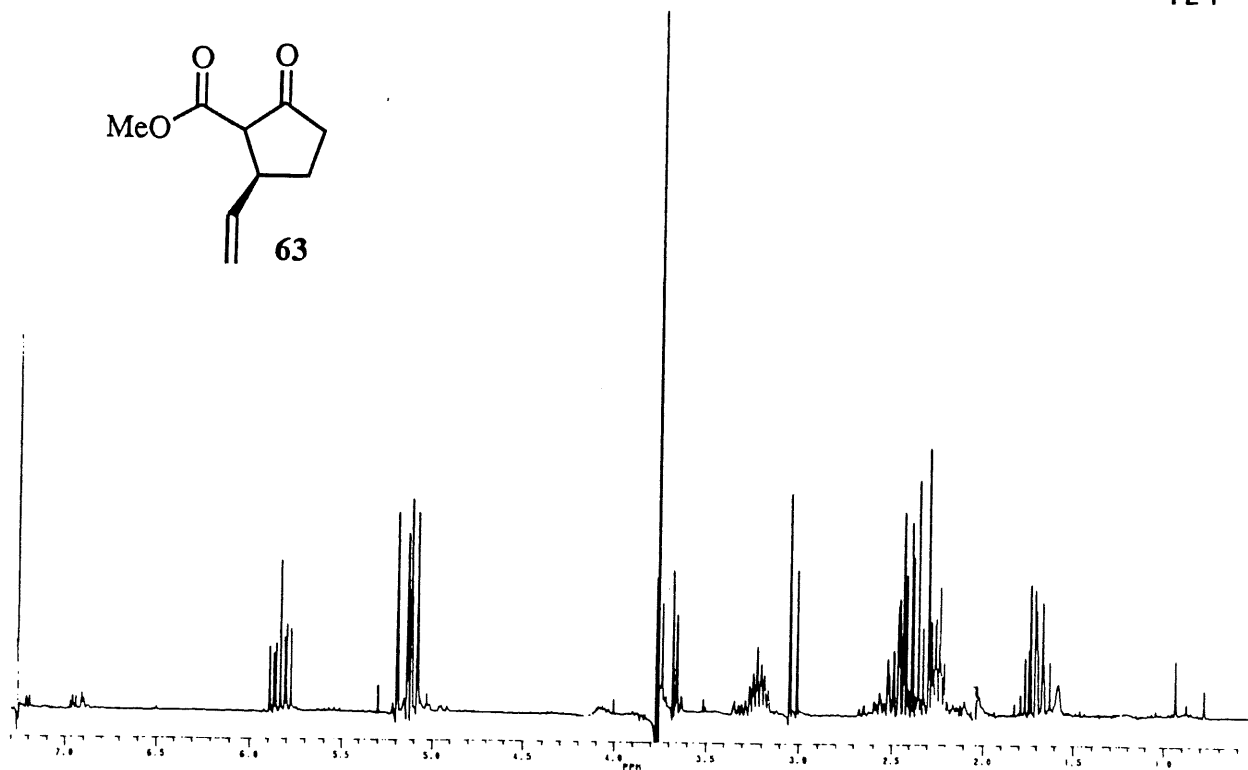
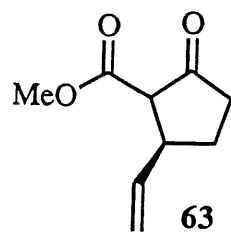


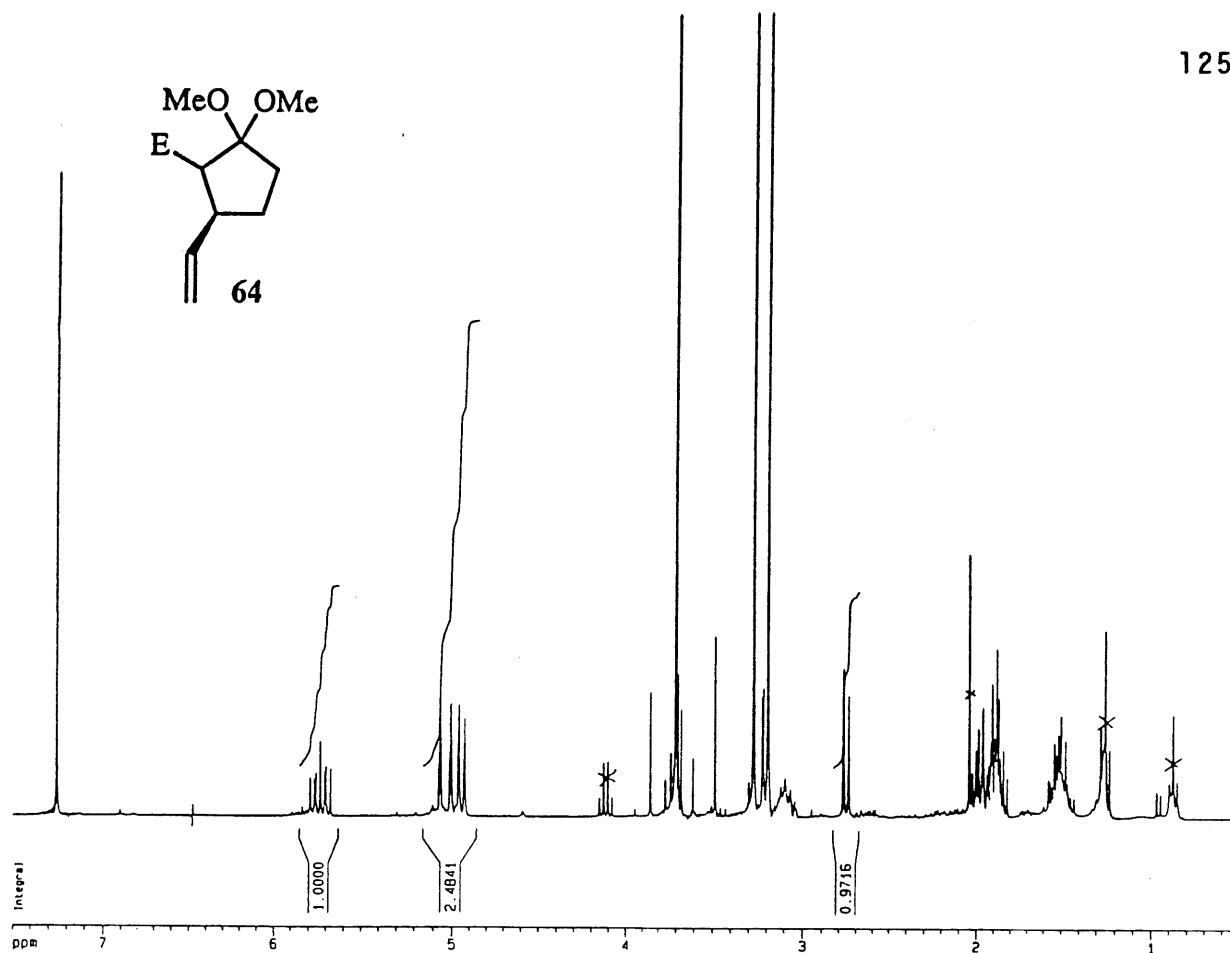




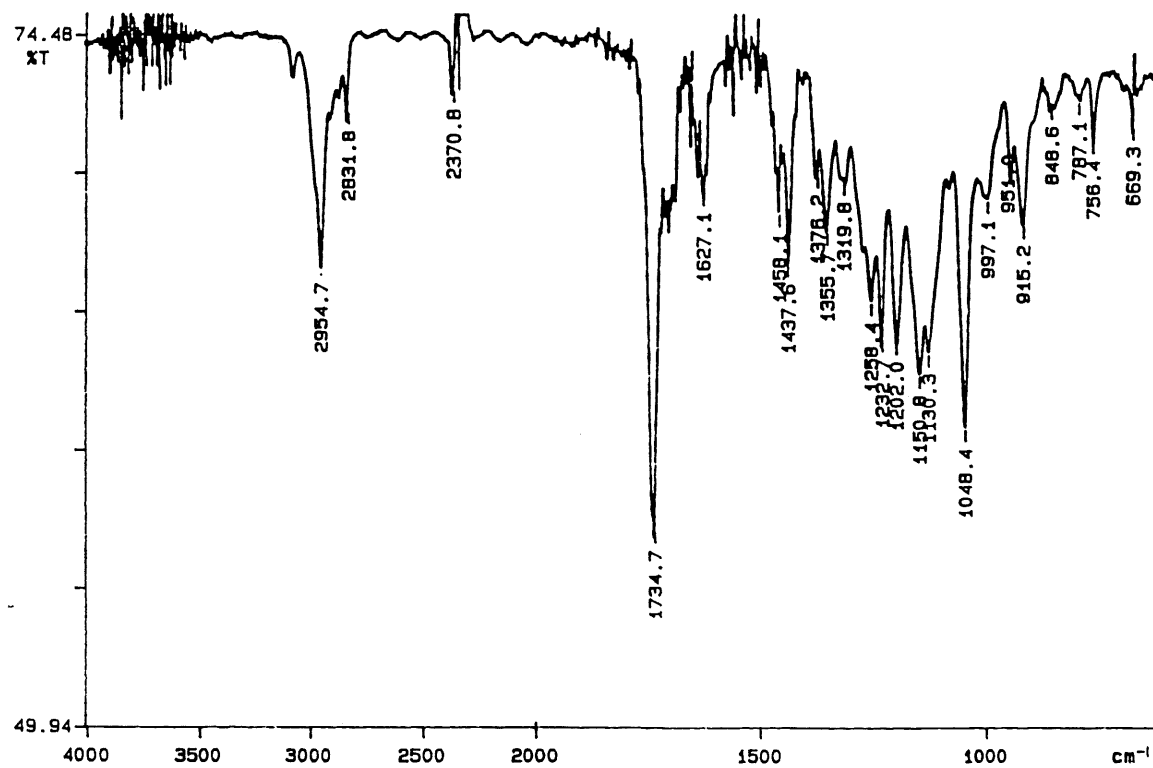
PERKIN ELMER

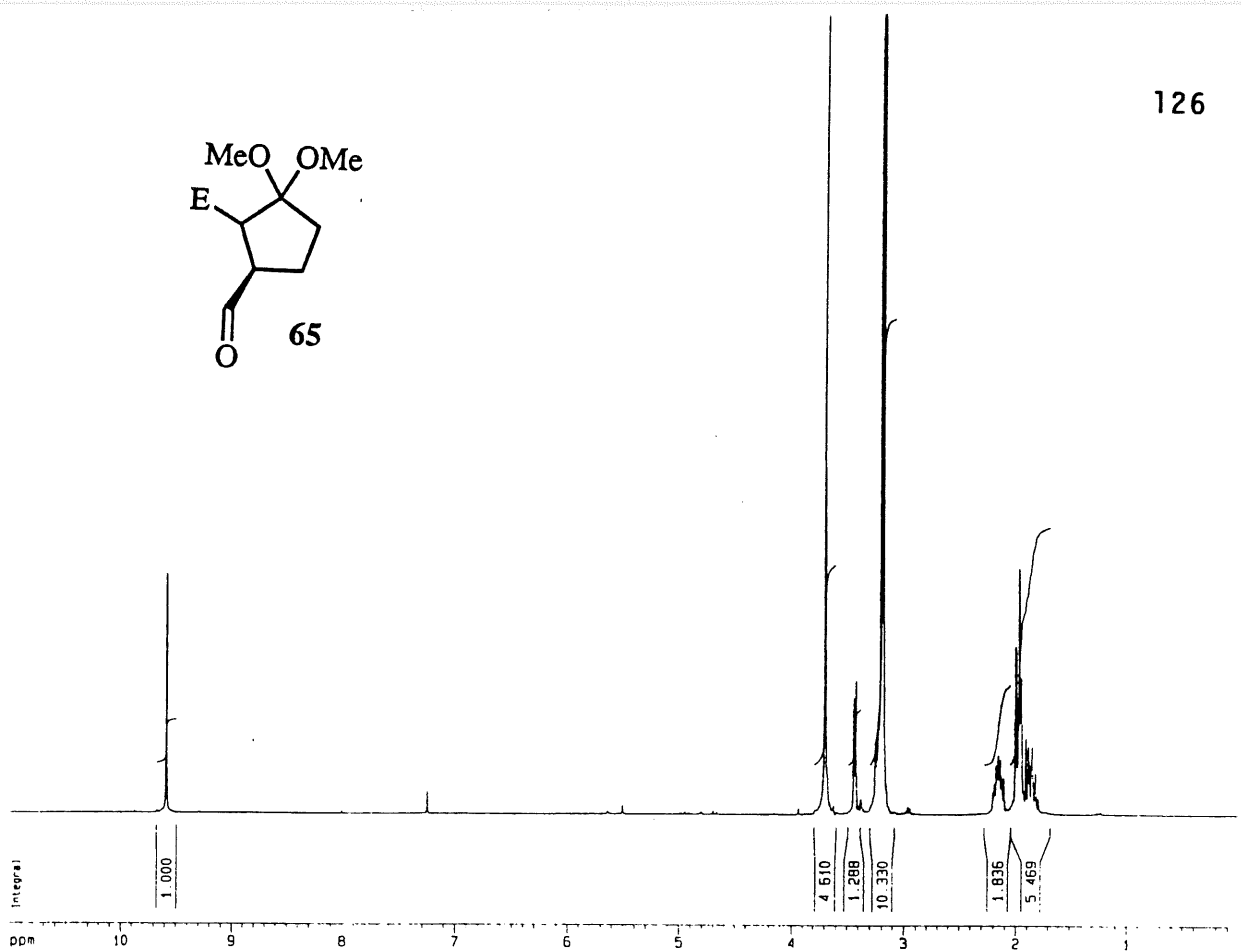
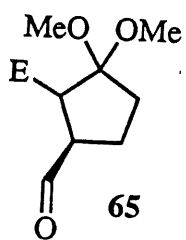




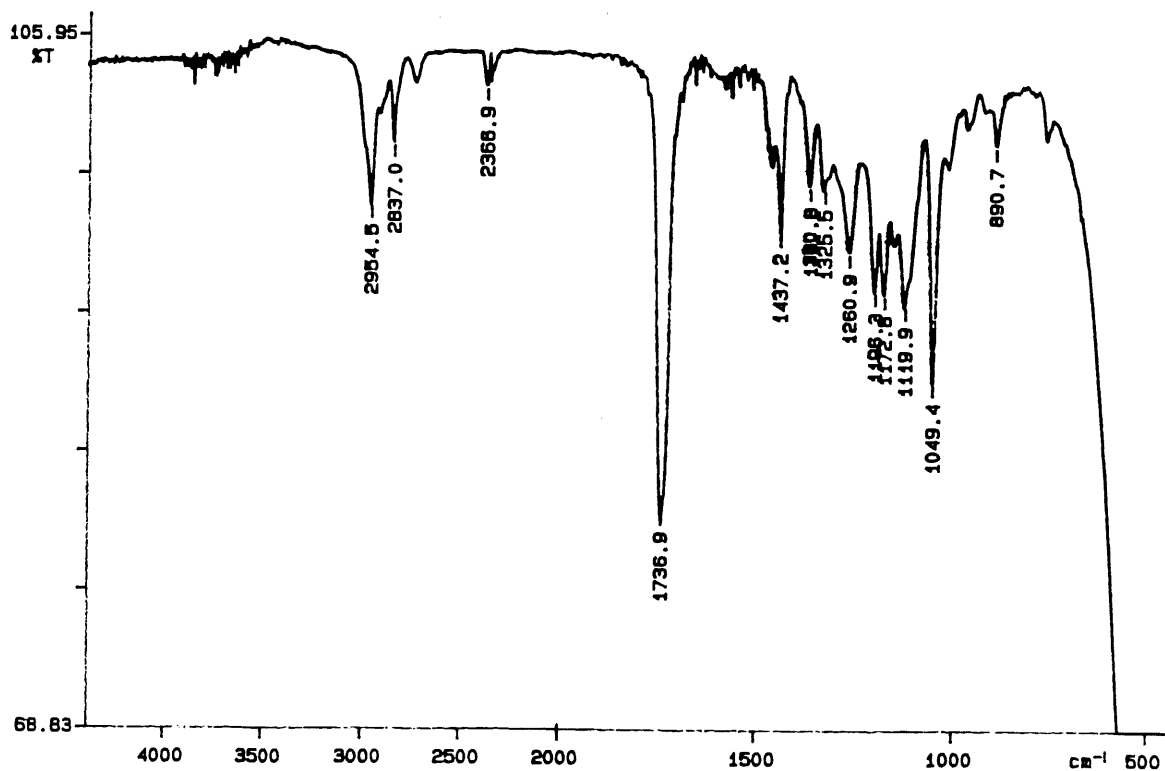


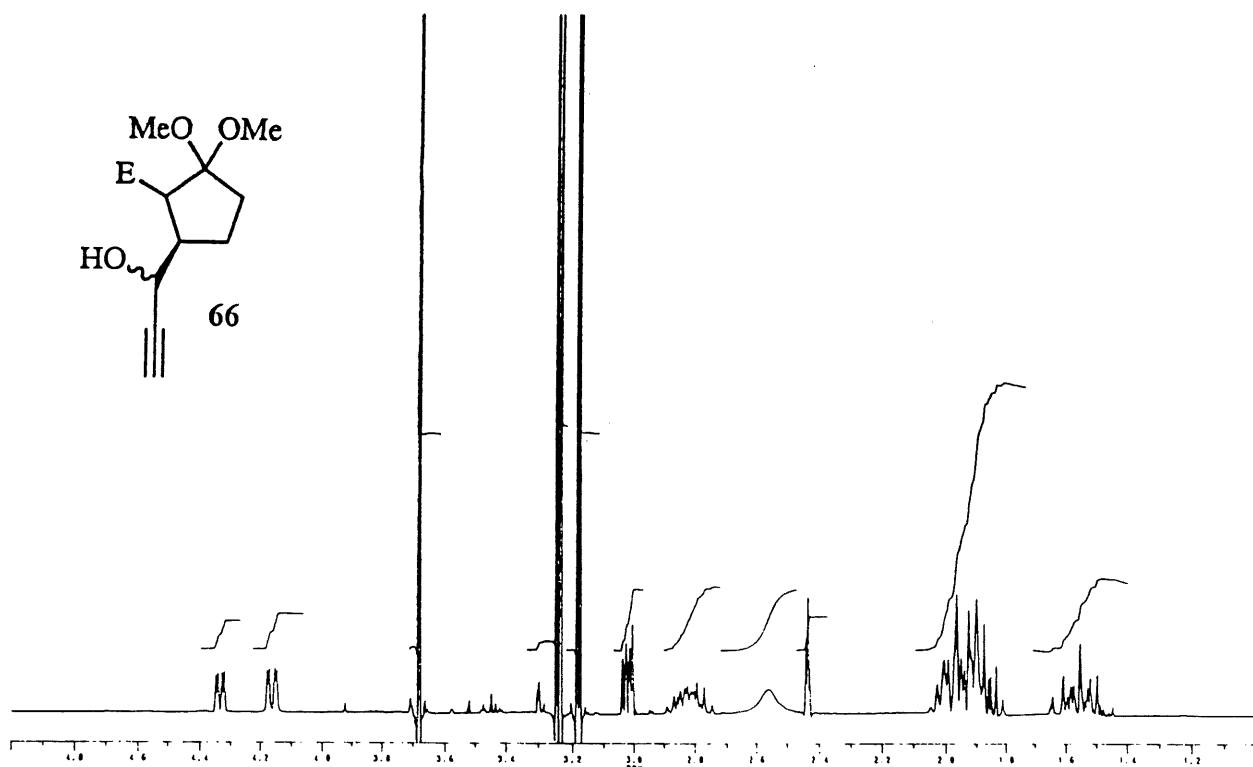
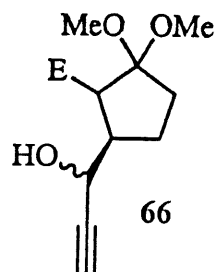
PERKIN ELMER



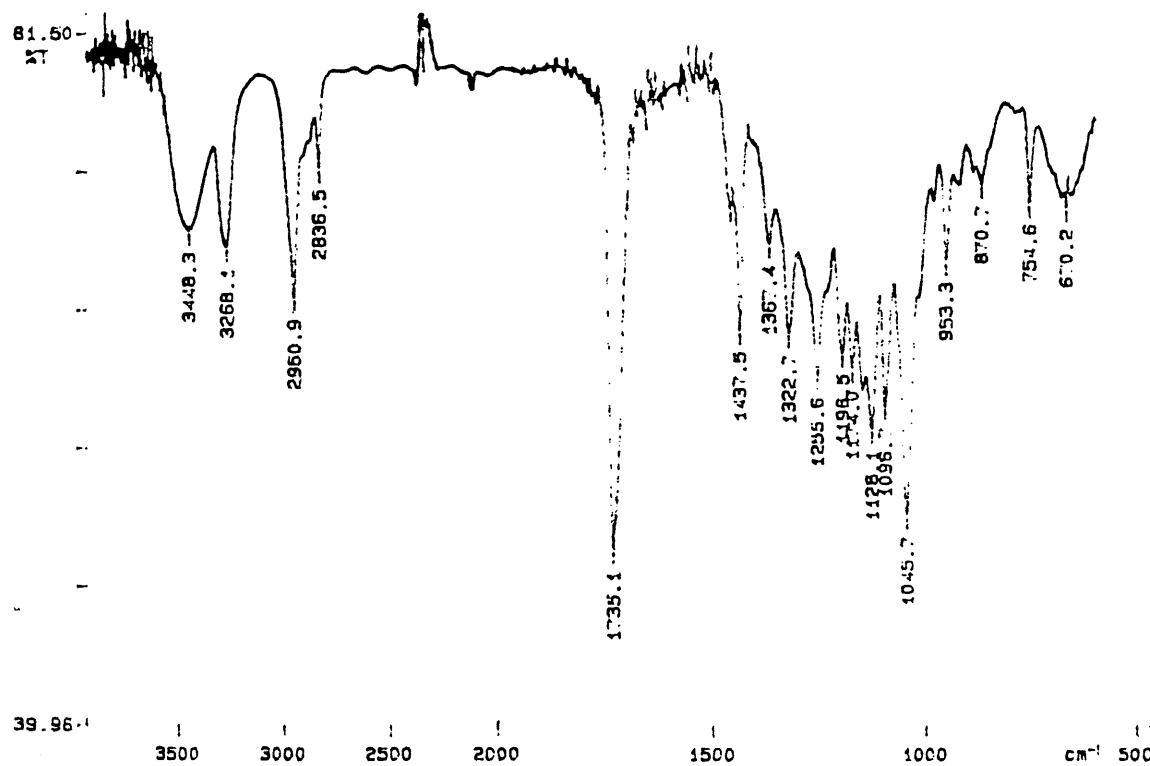


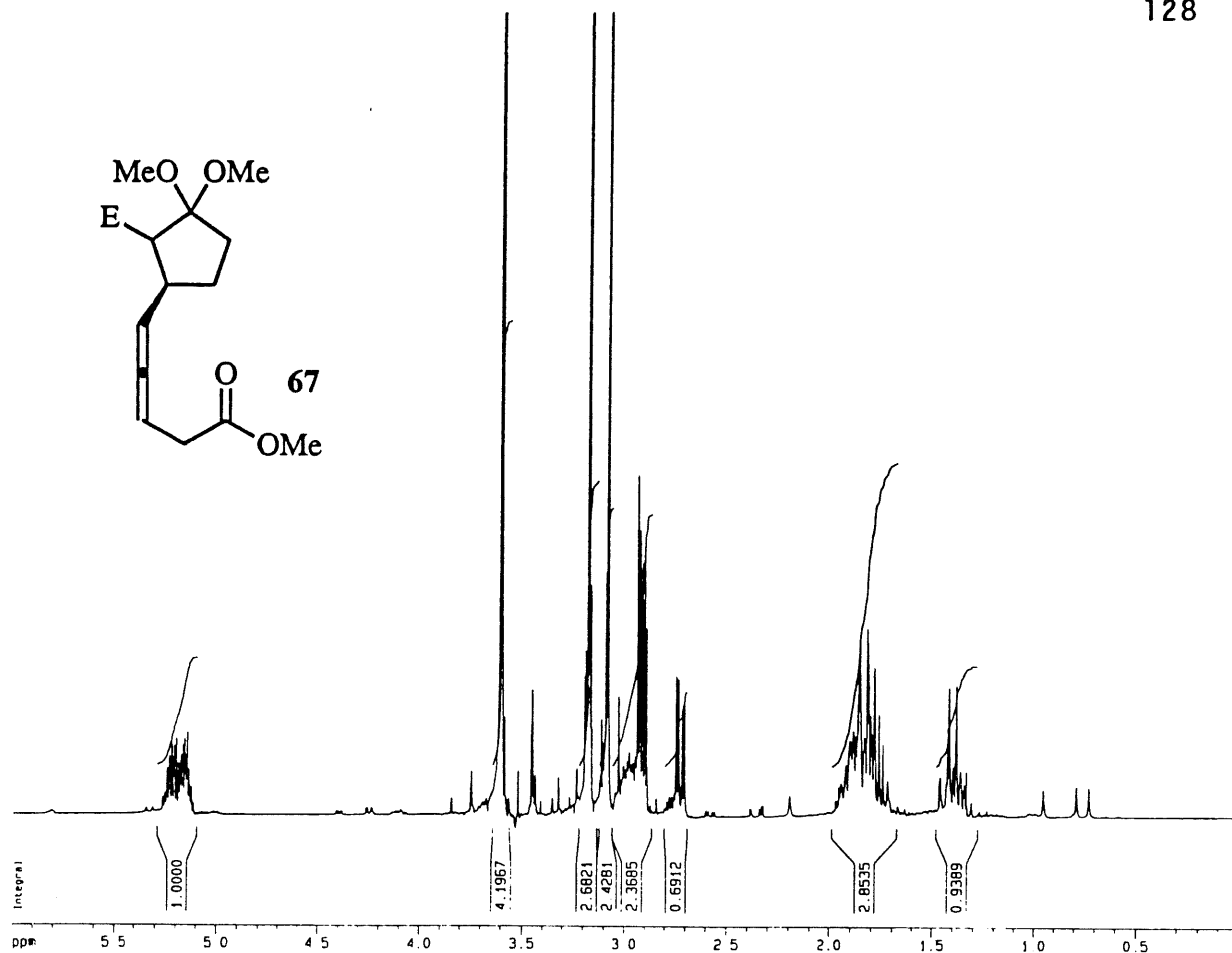
PERKIN ELMER



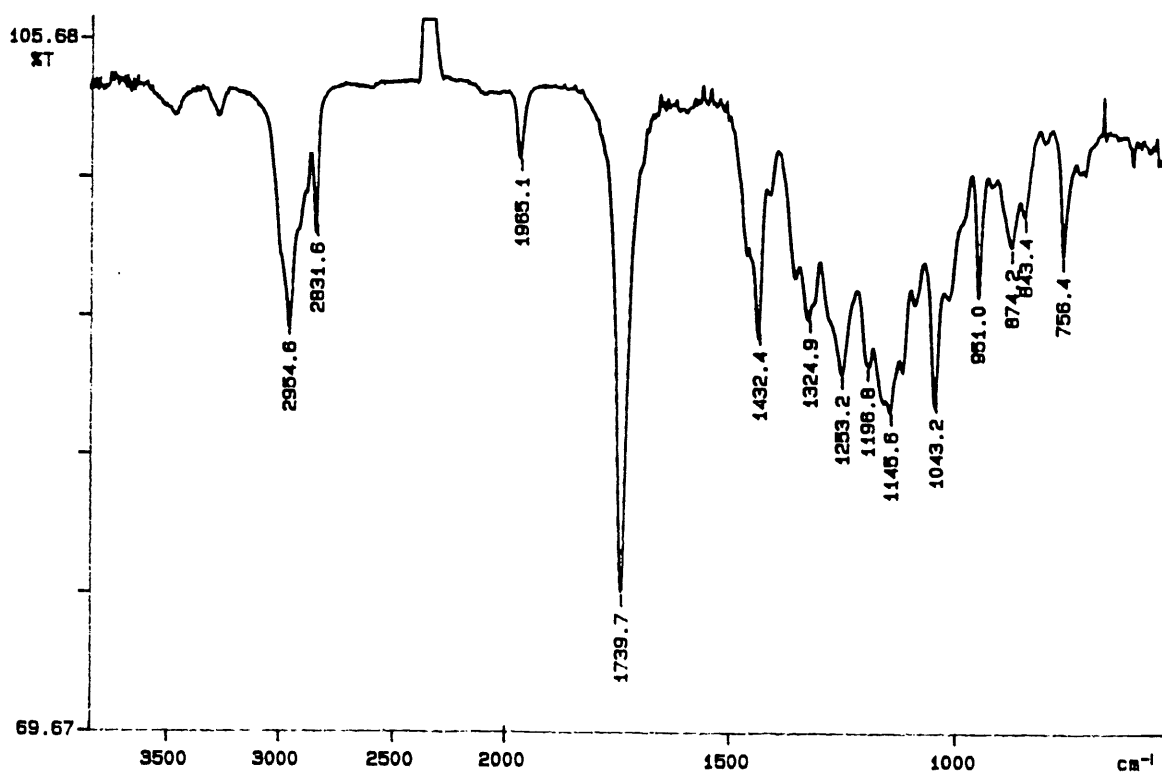


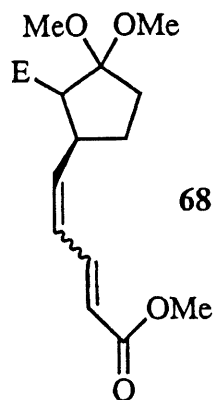
PERKIN ELMER



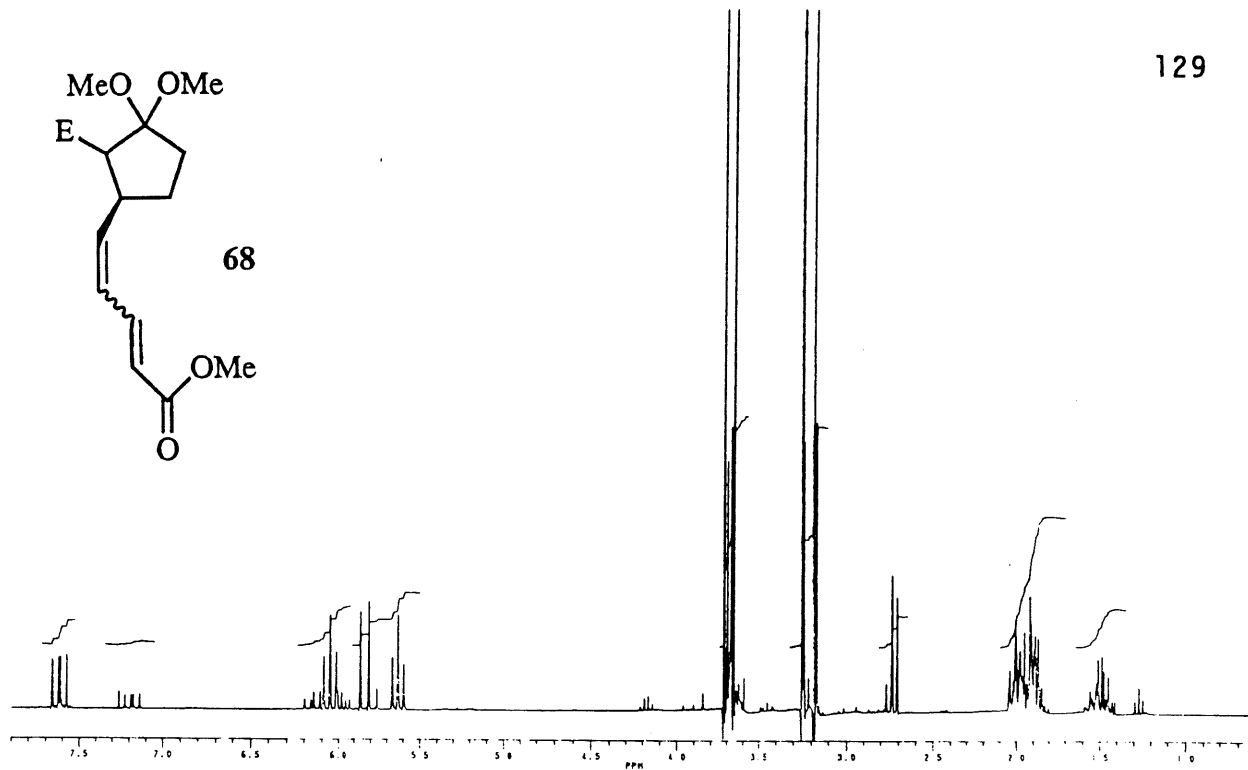


PERKIN ELMER

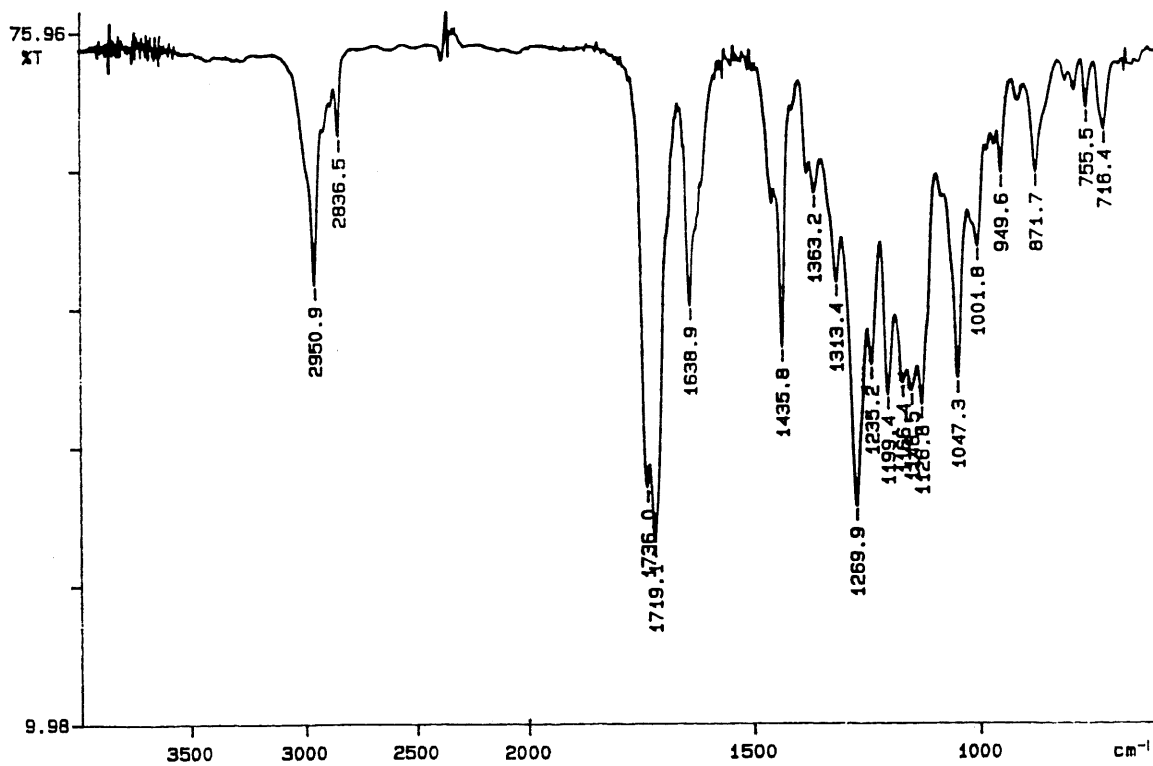


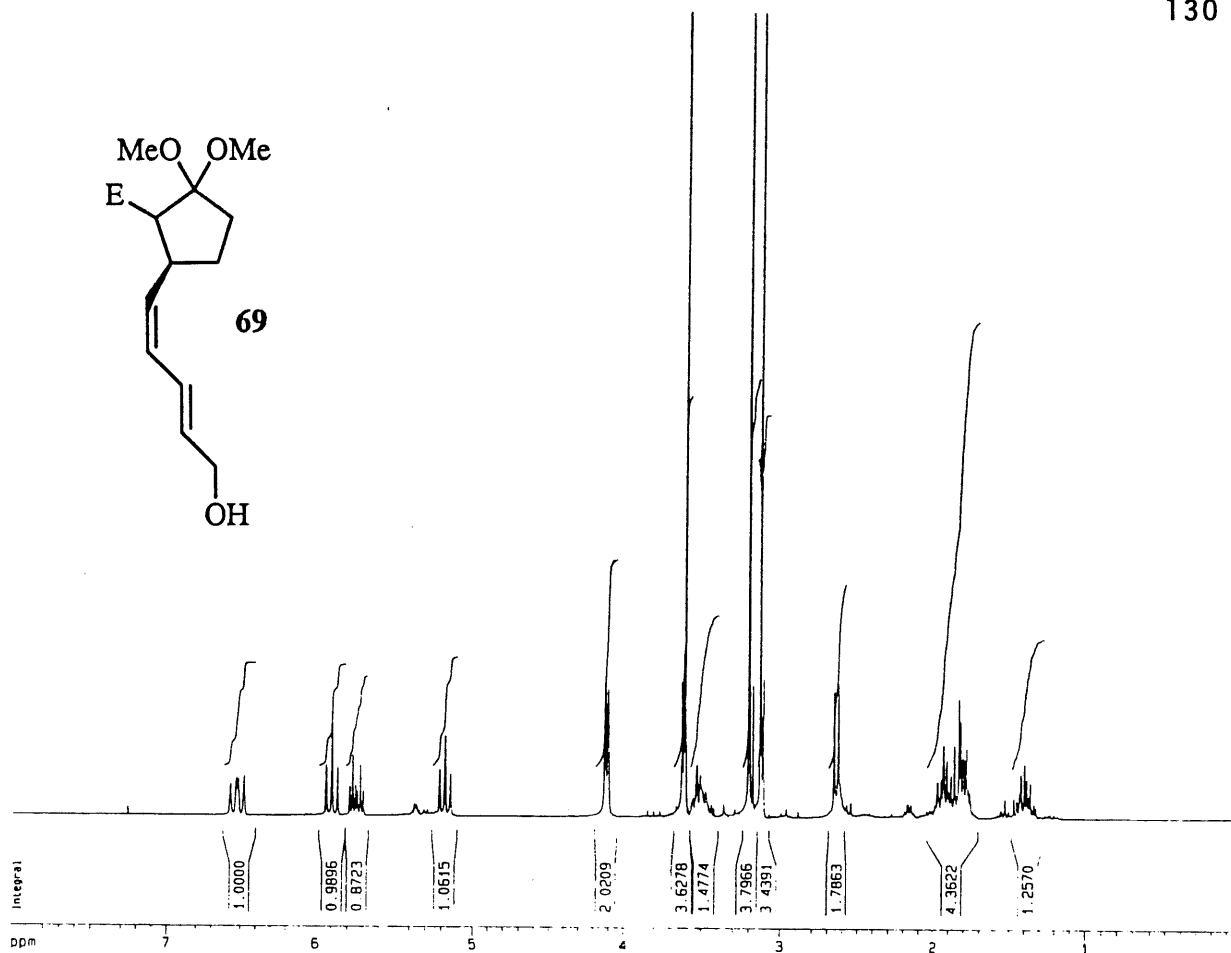


68

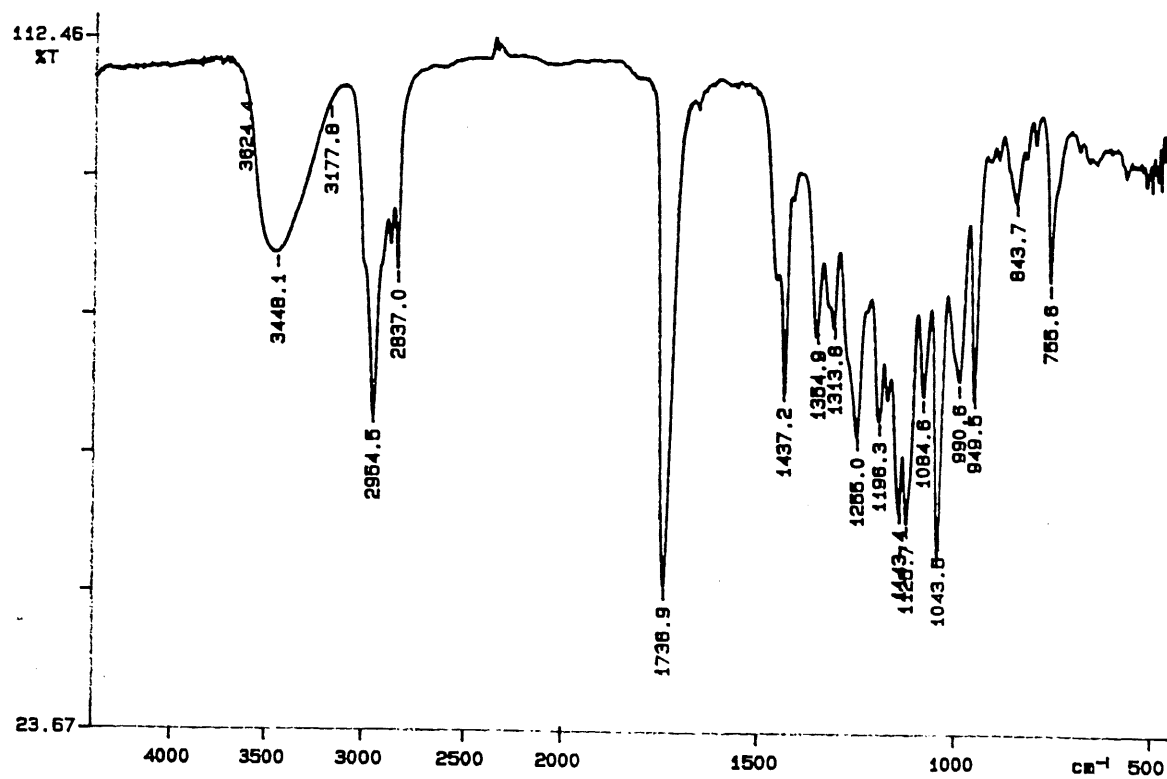


PERKIN ELMER

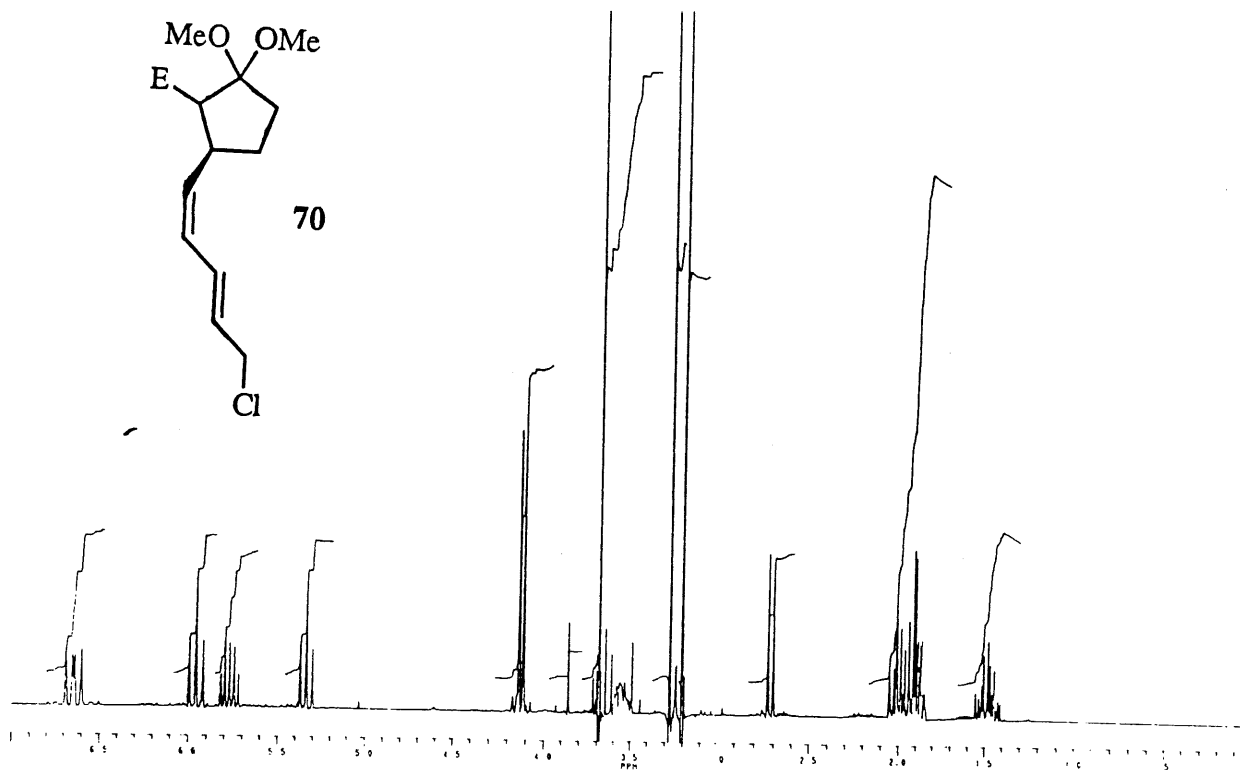
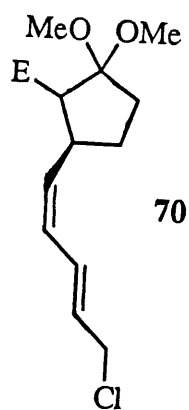


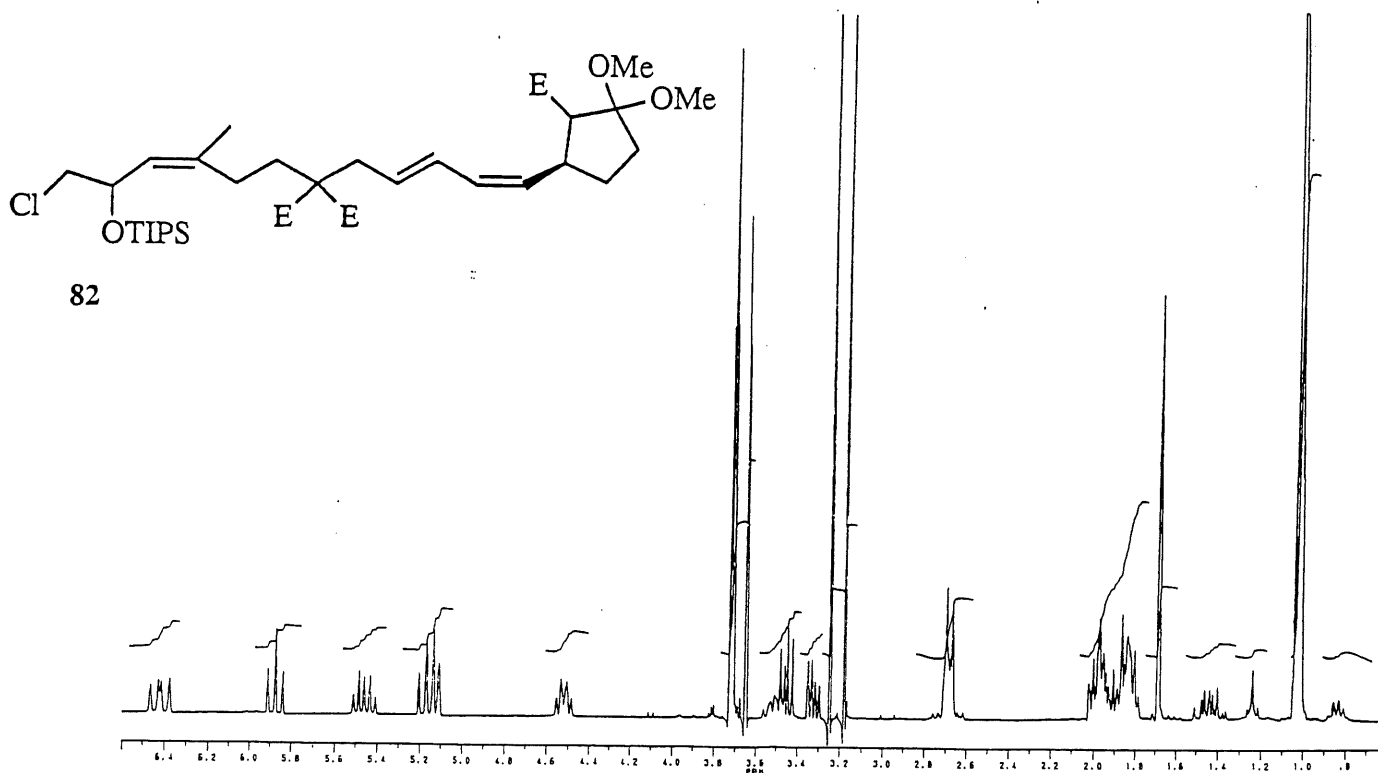


PERKIN ELMER

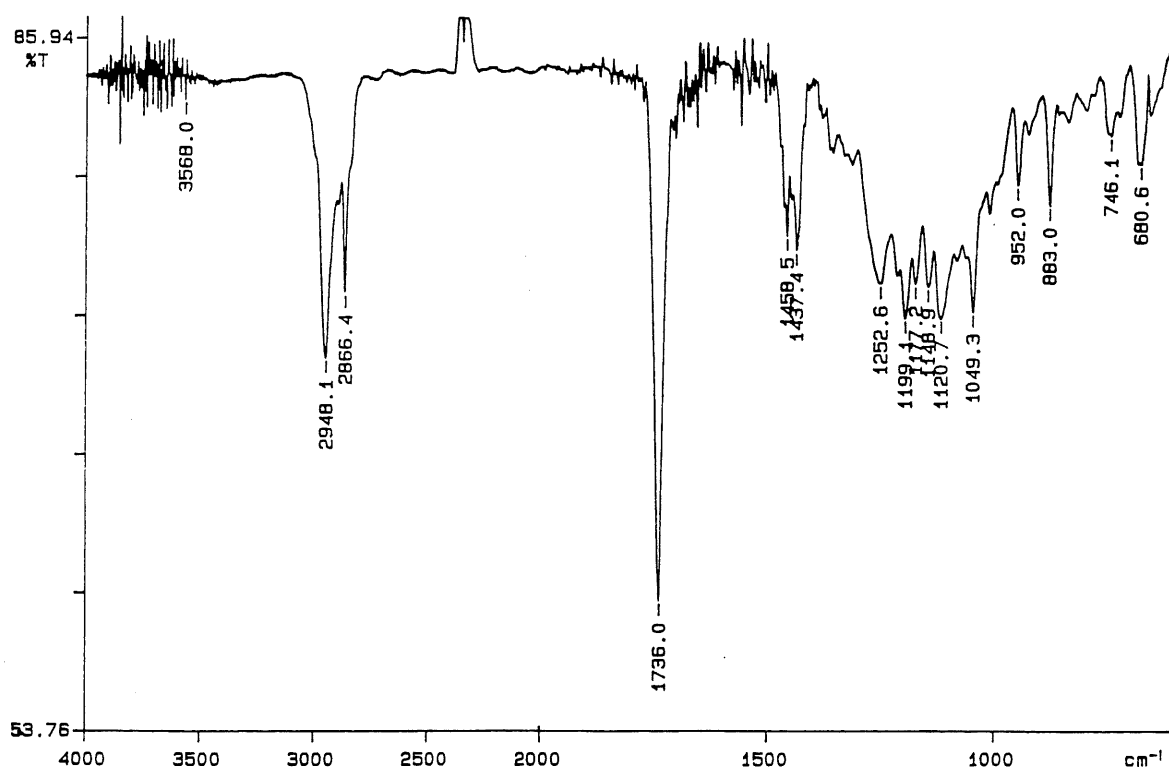


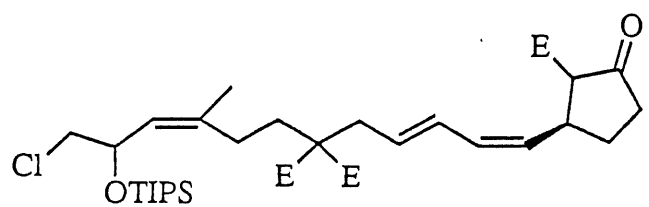




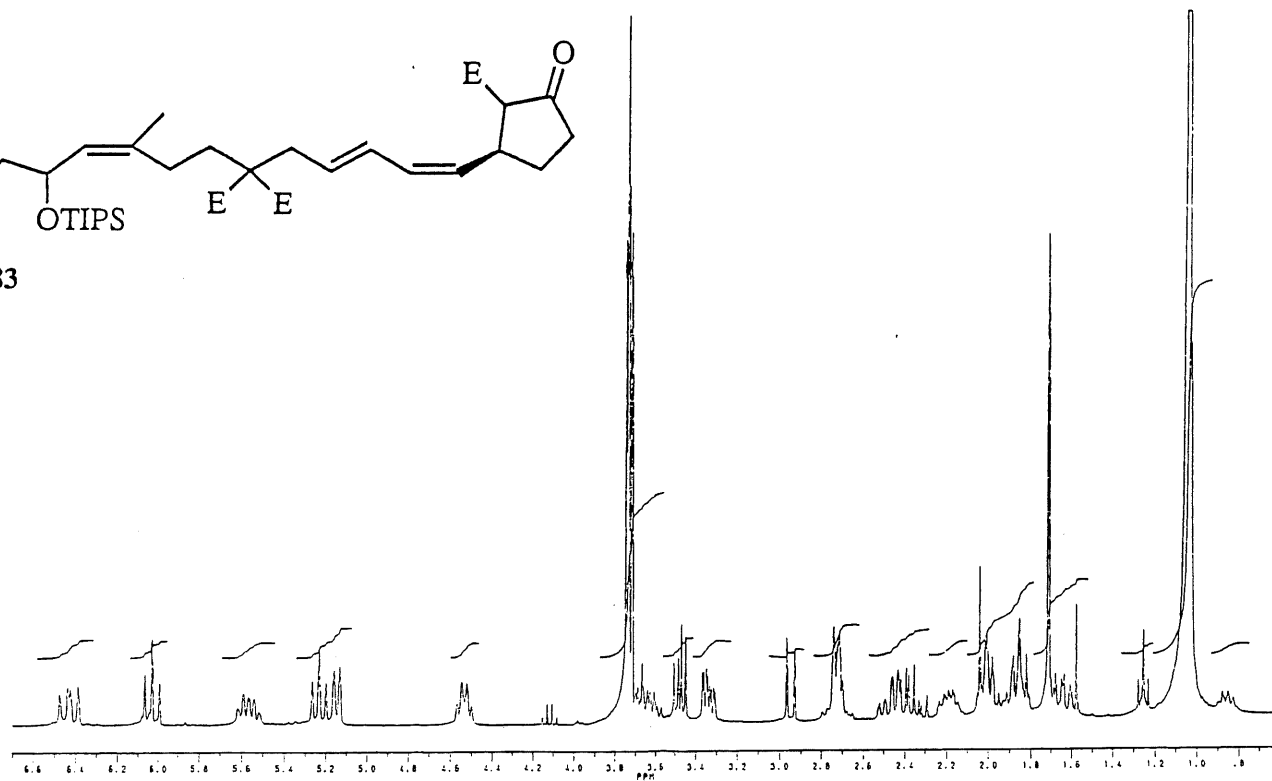


PERKIN ELMER

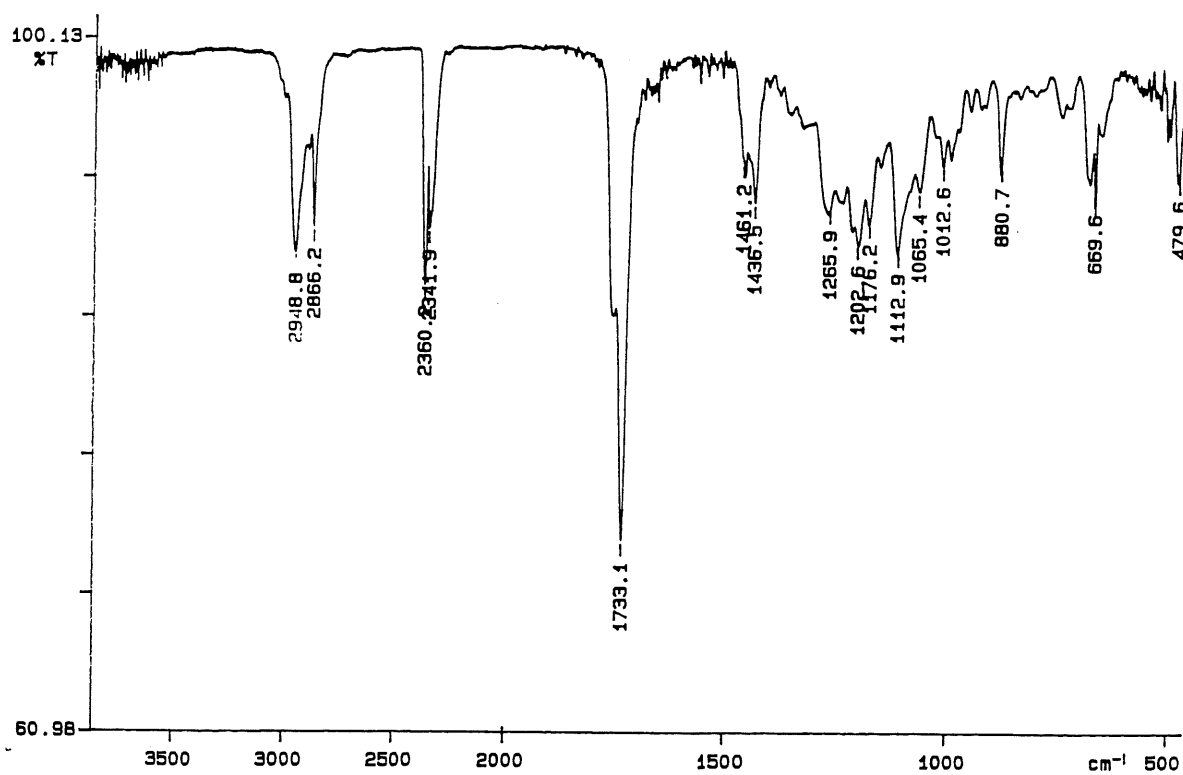


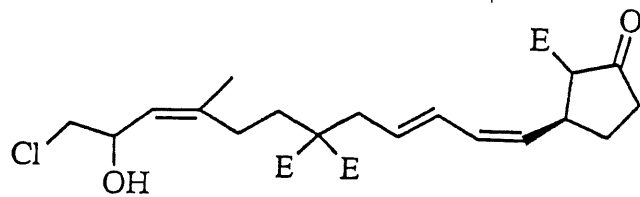


83

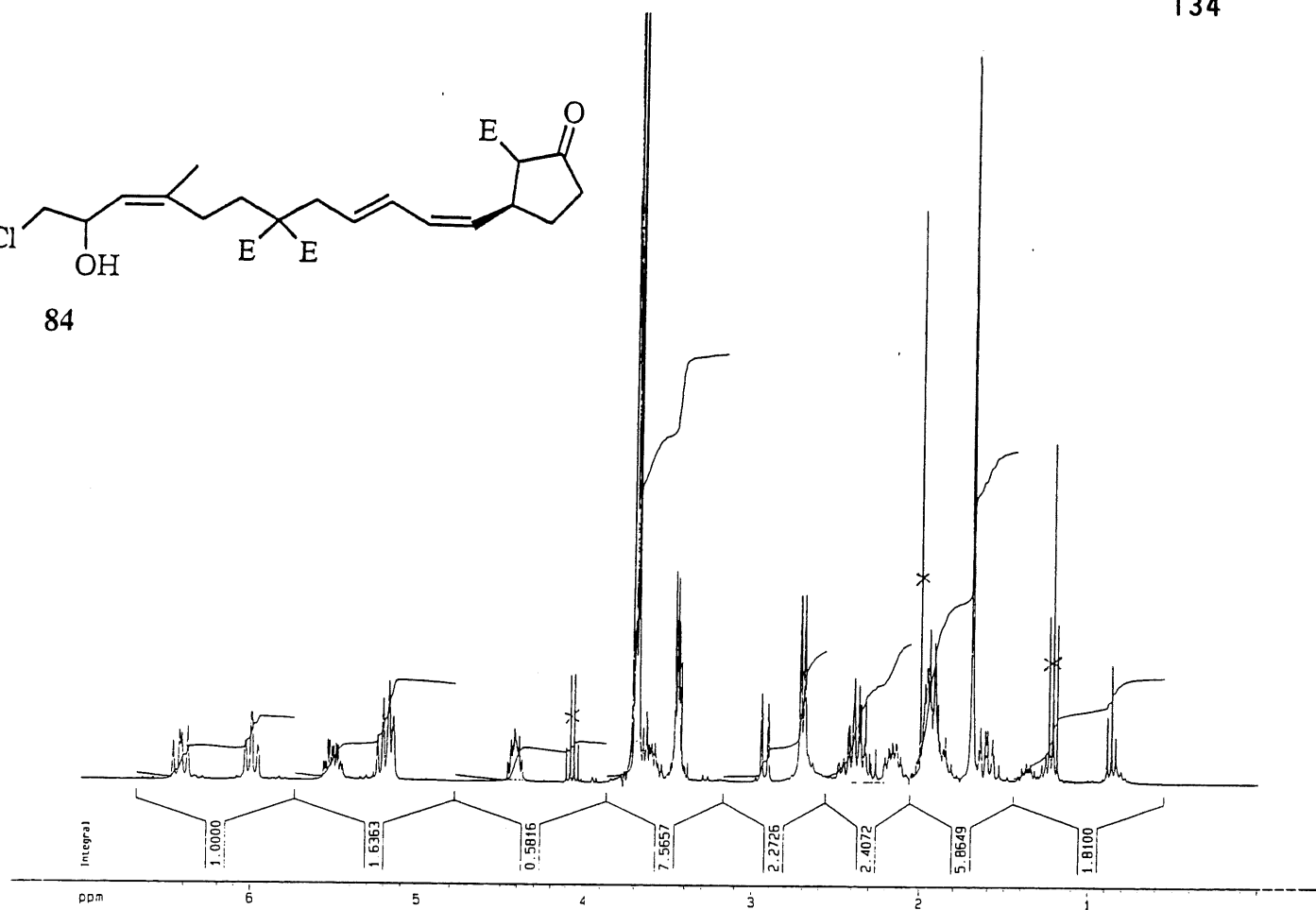


PERKIN ELMER

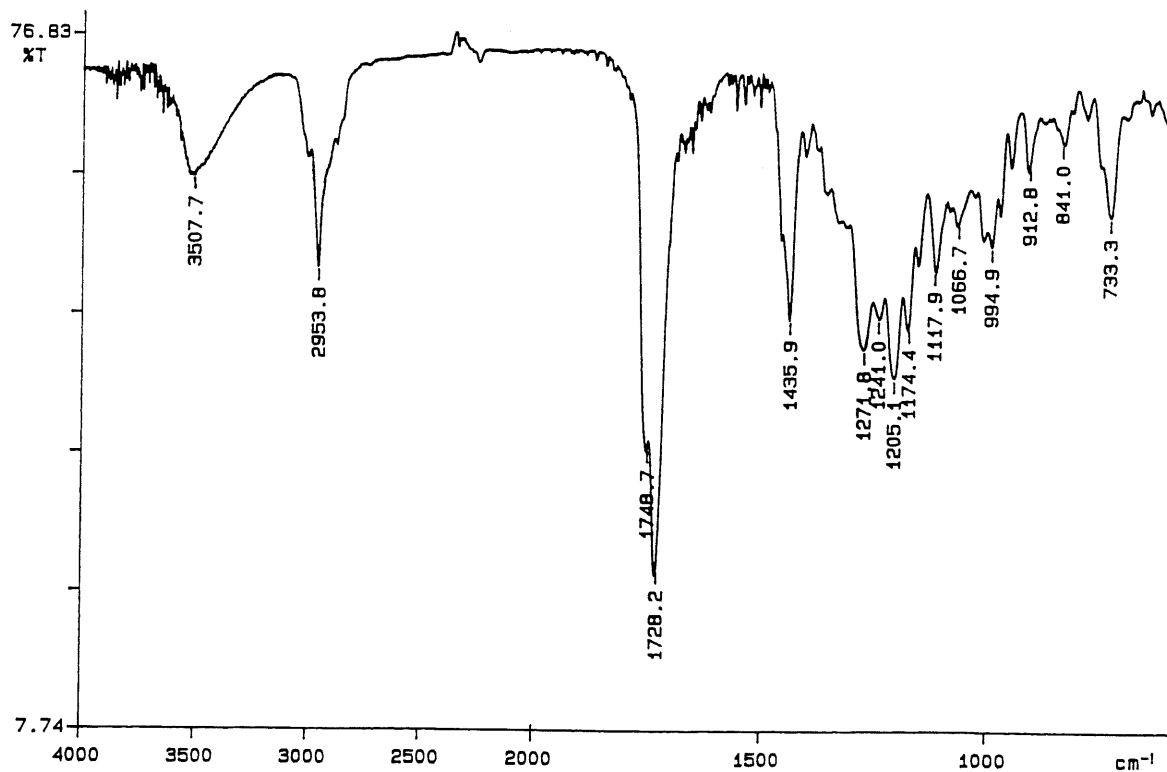


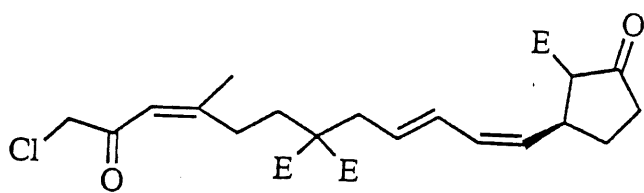


84

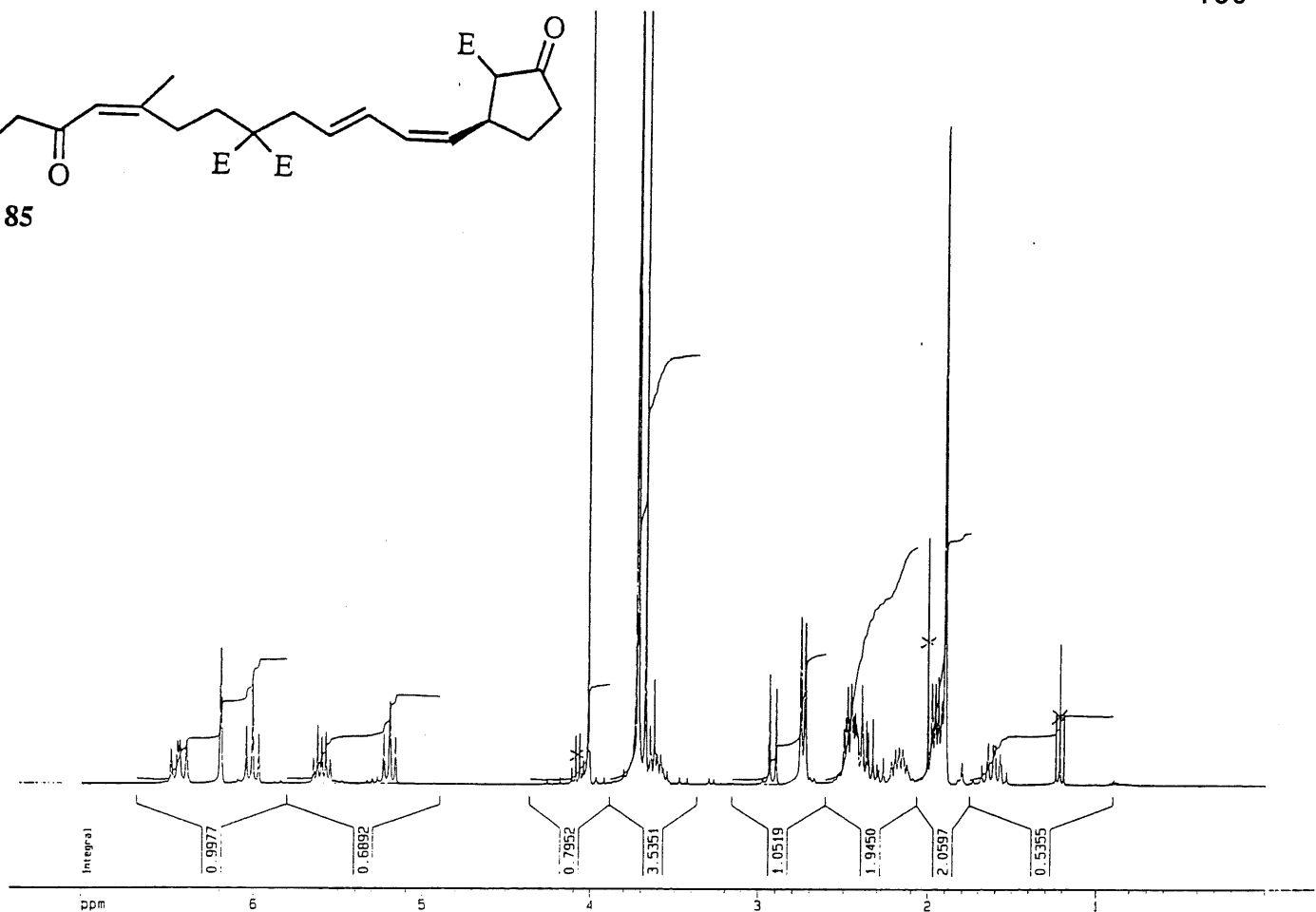


PERKIN ELMER

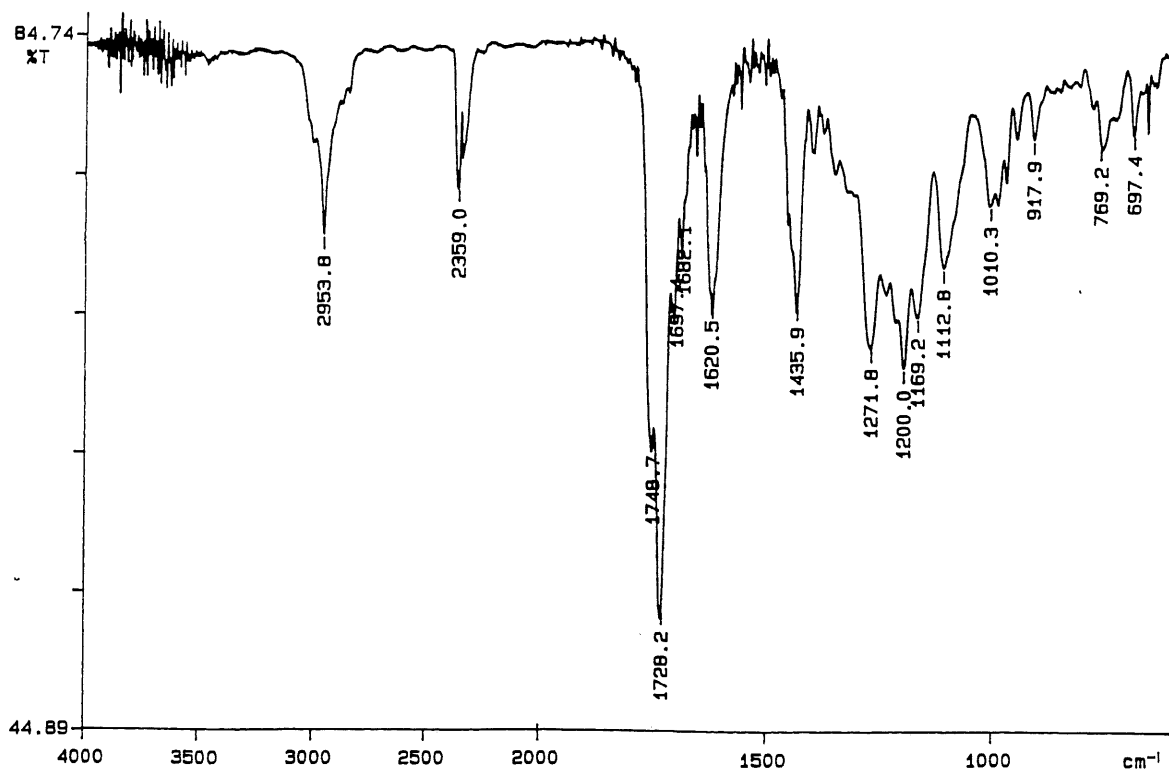


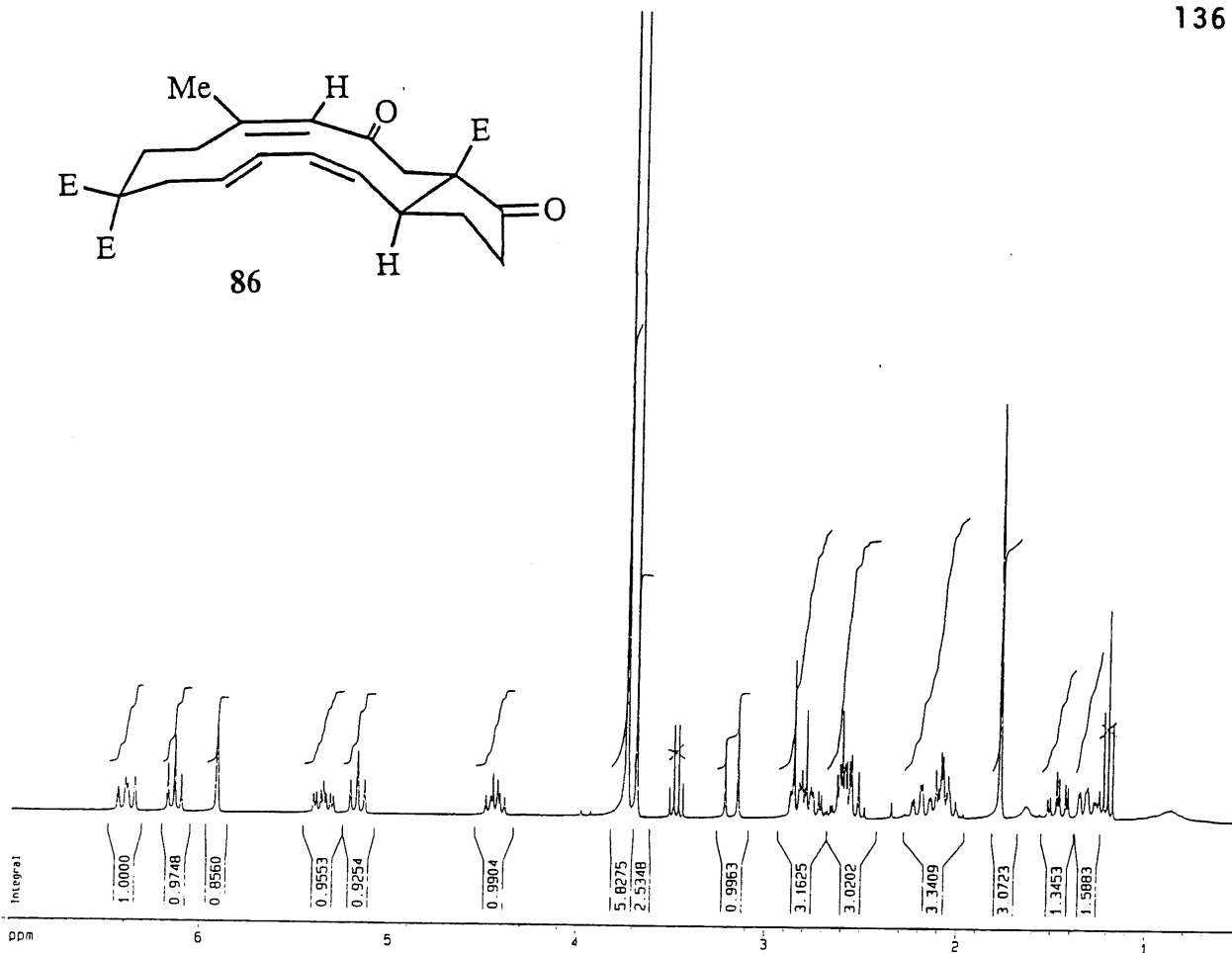


85

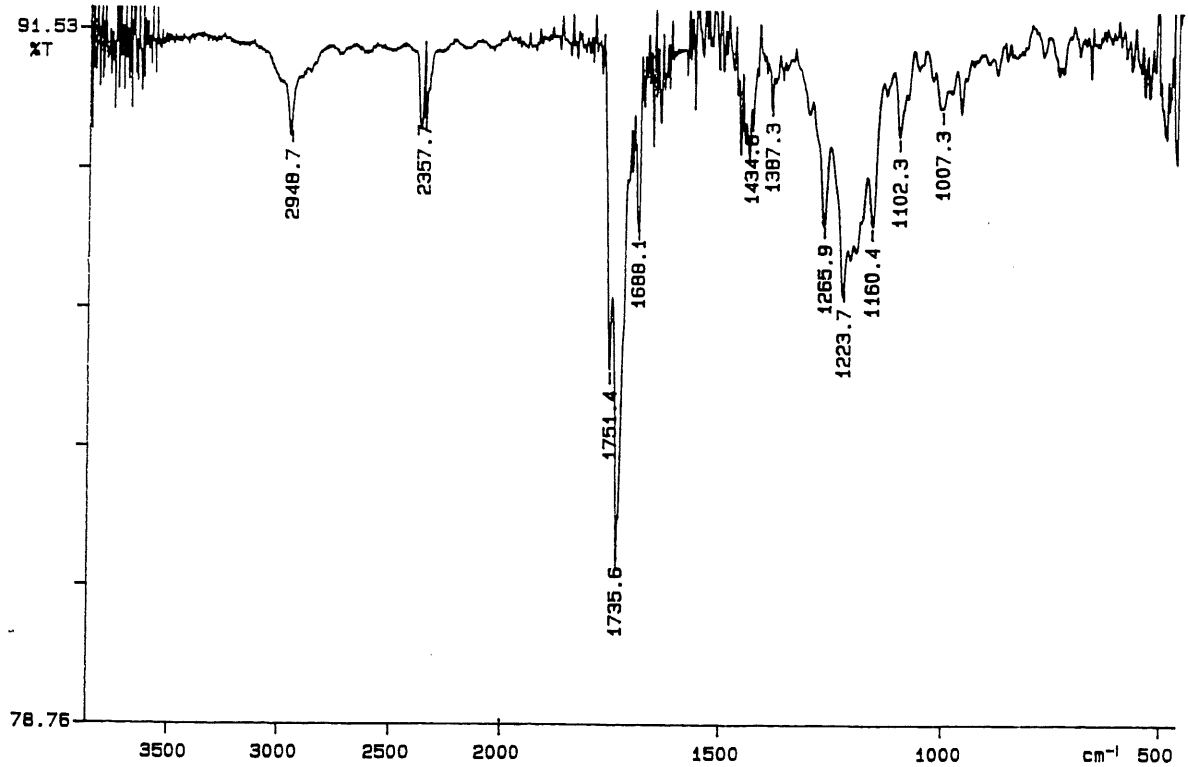


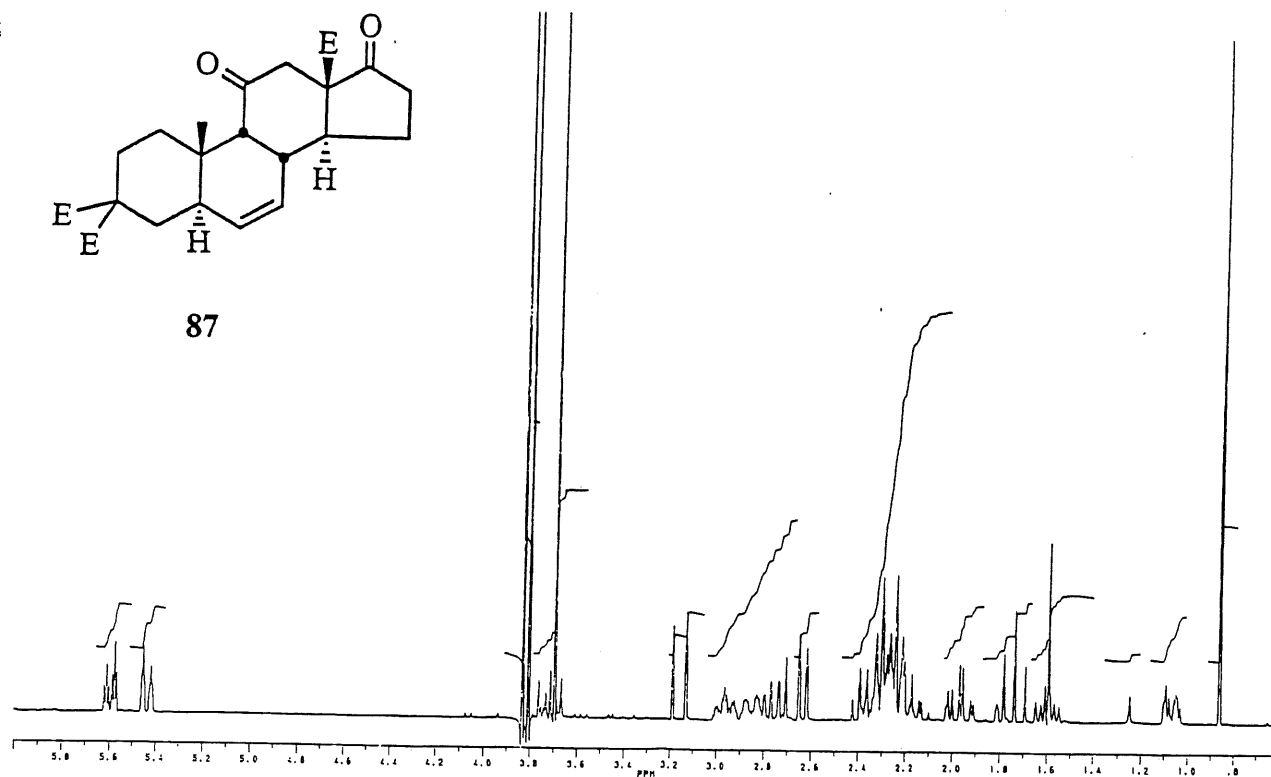
PERKIN ELMER



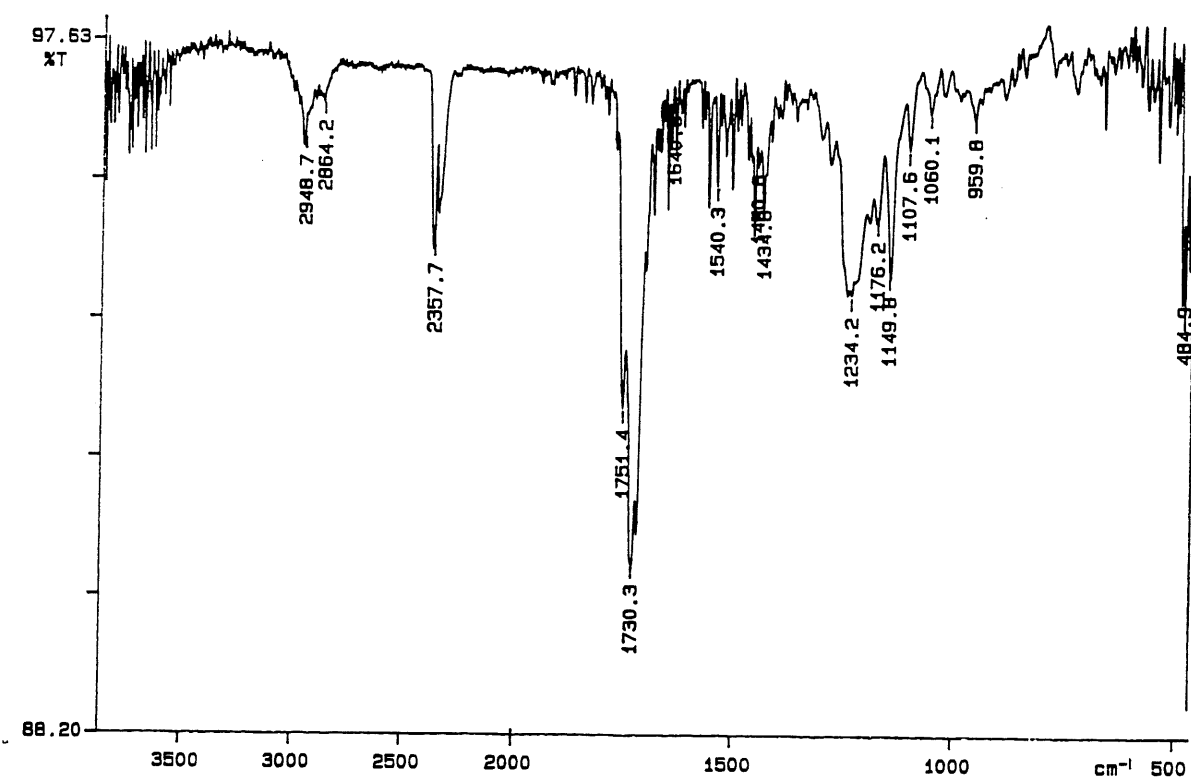


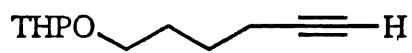
PERKIN ELMER



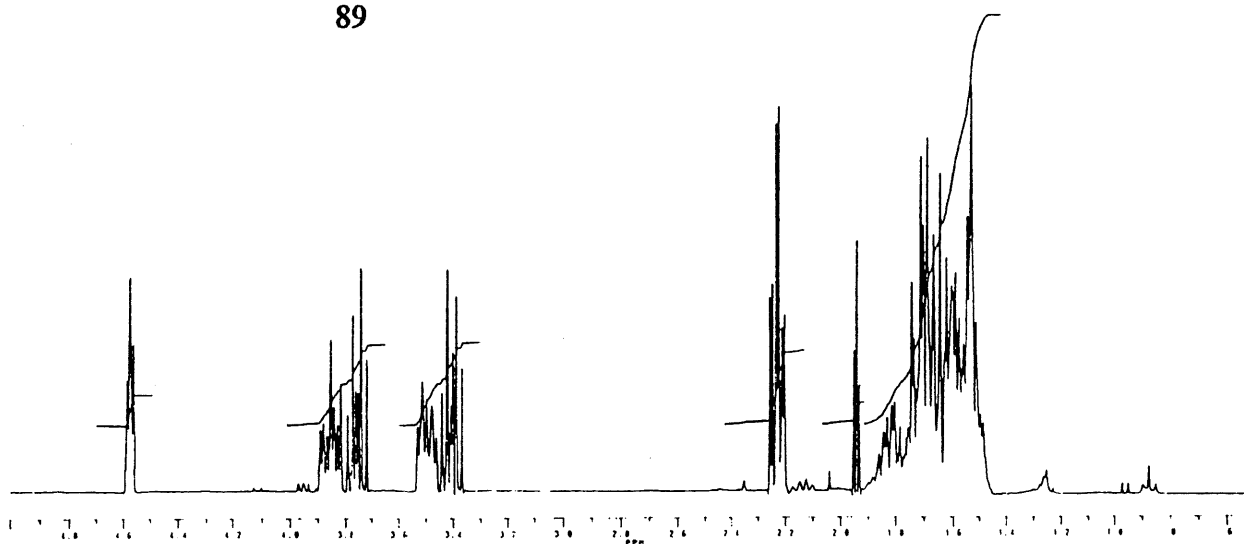


PERKIN ELMER

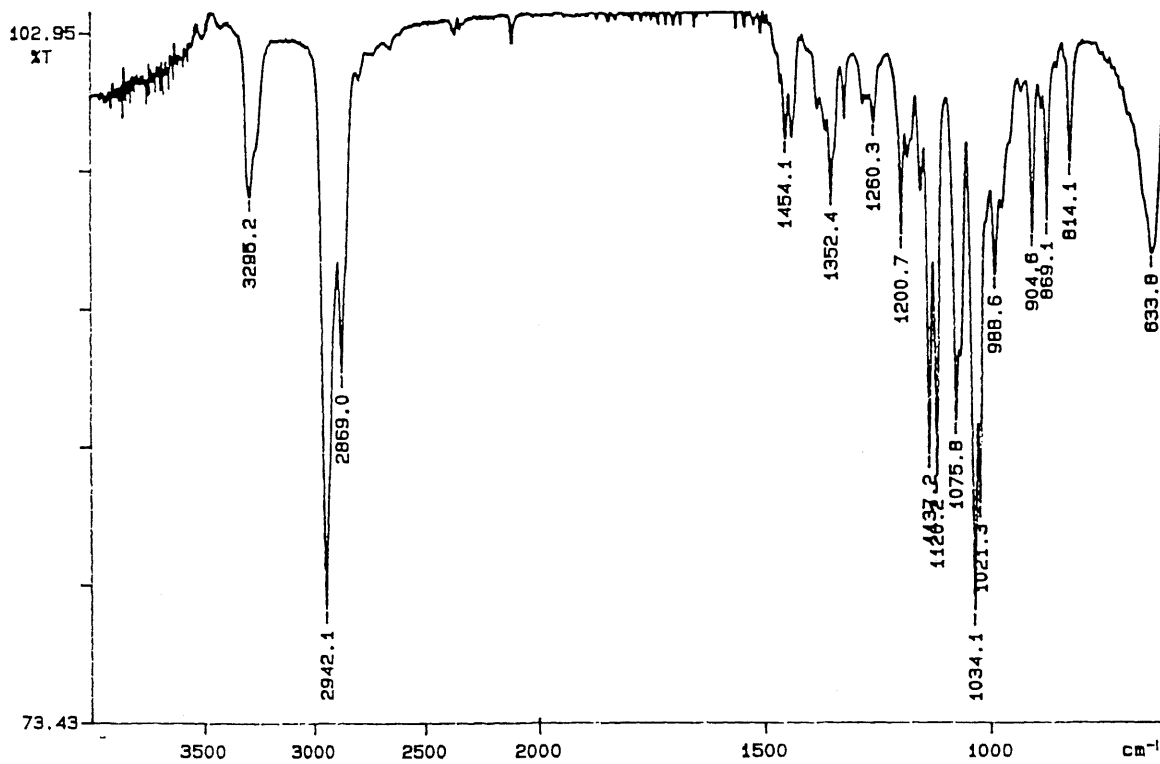




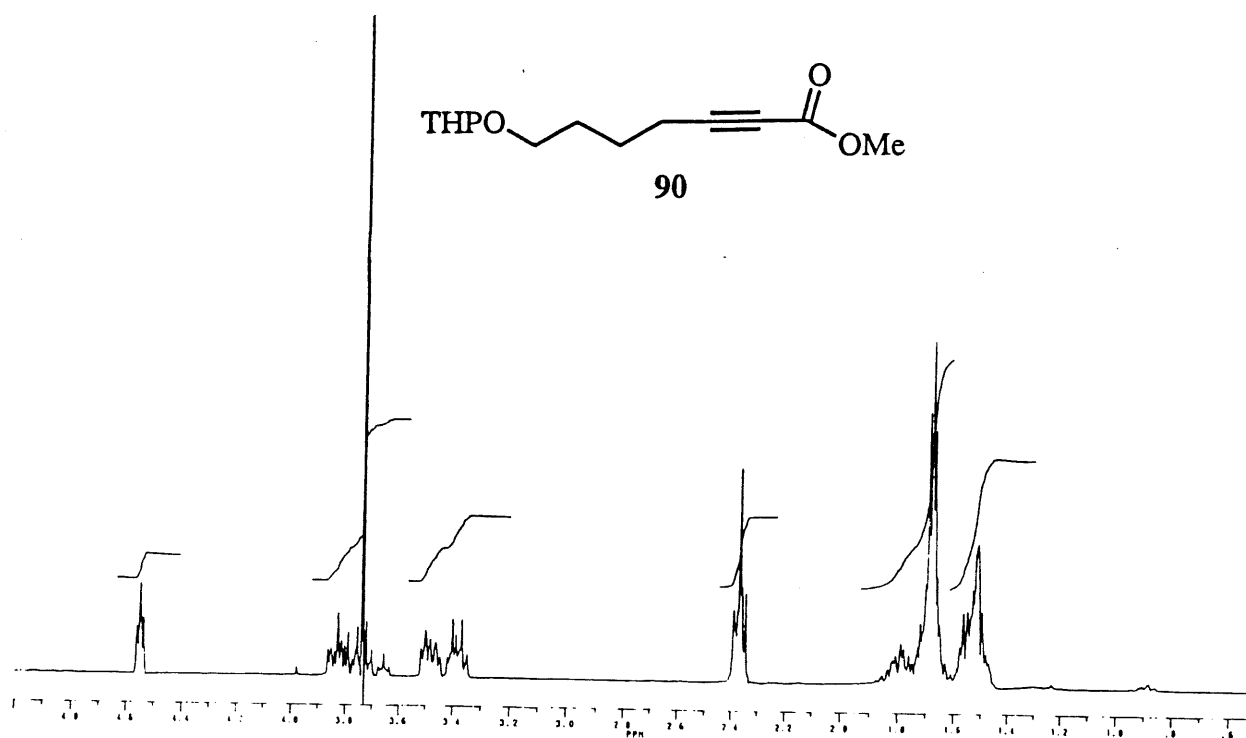
89



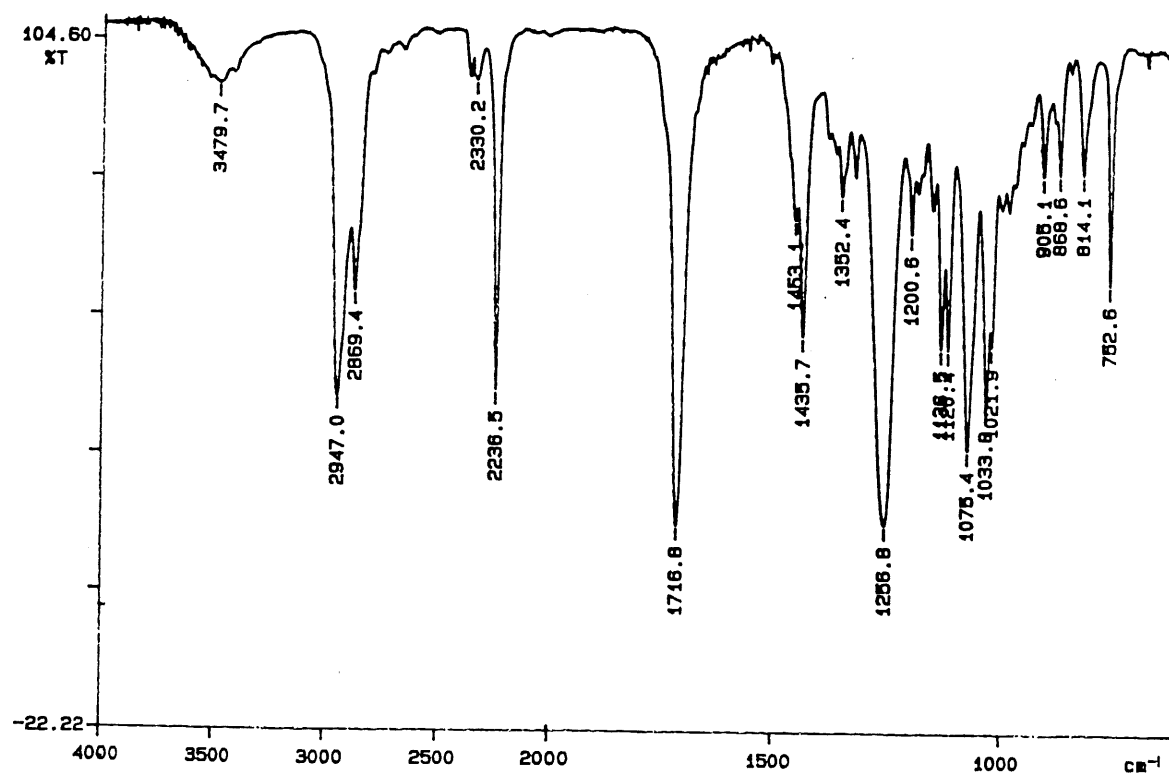
PERKIN ELMER

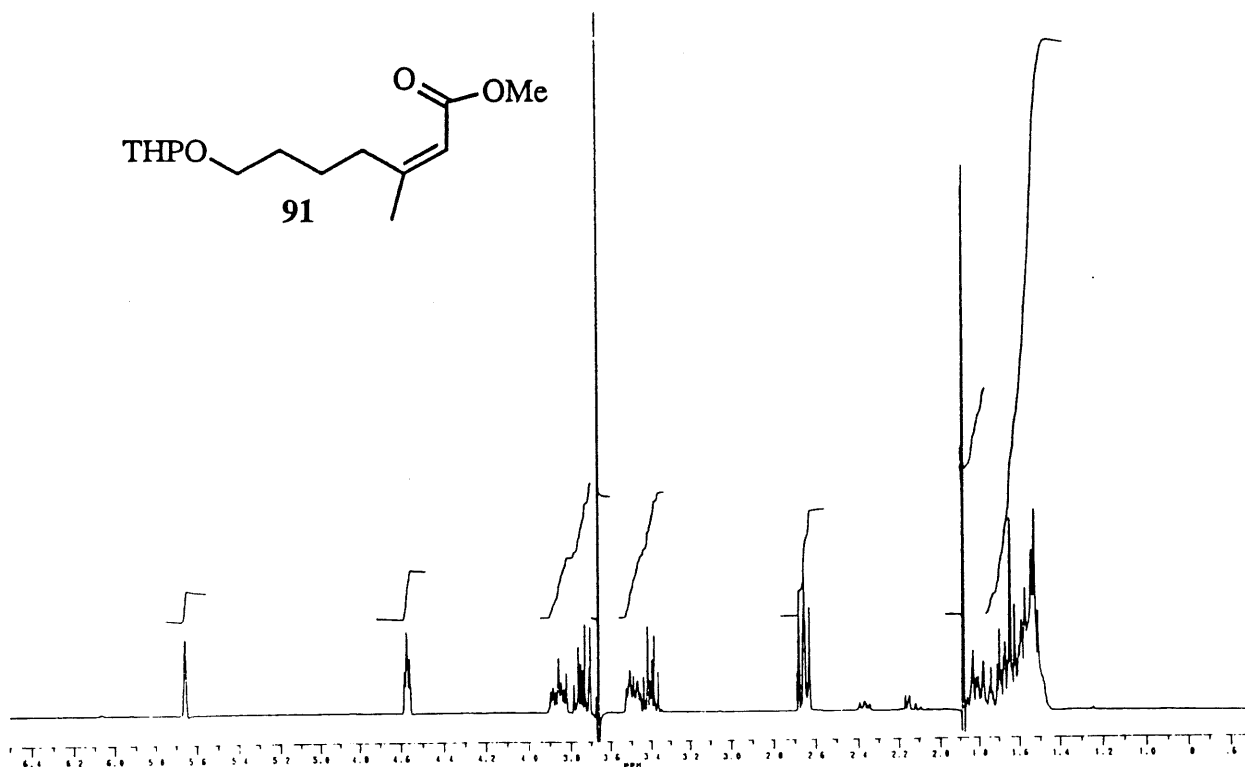
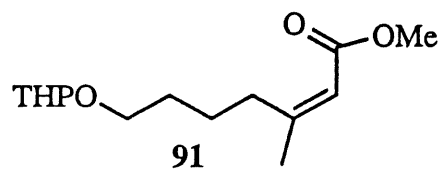




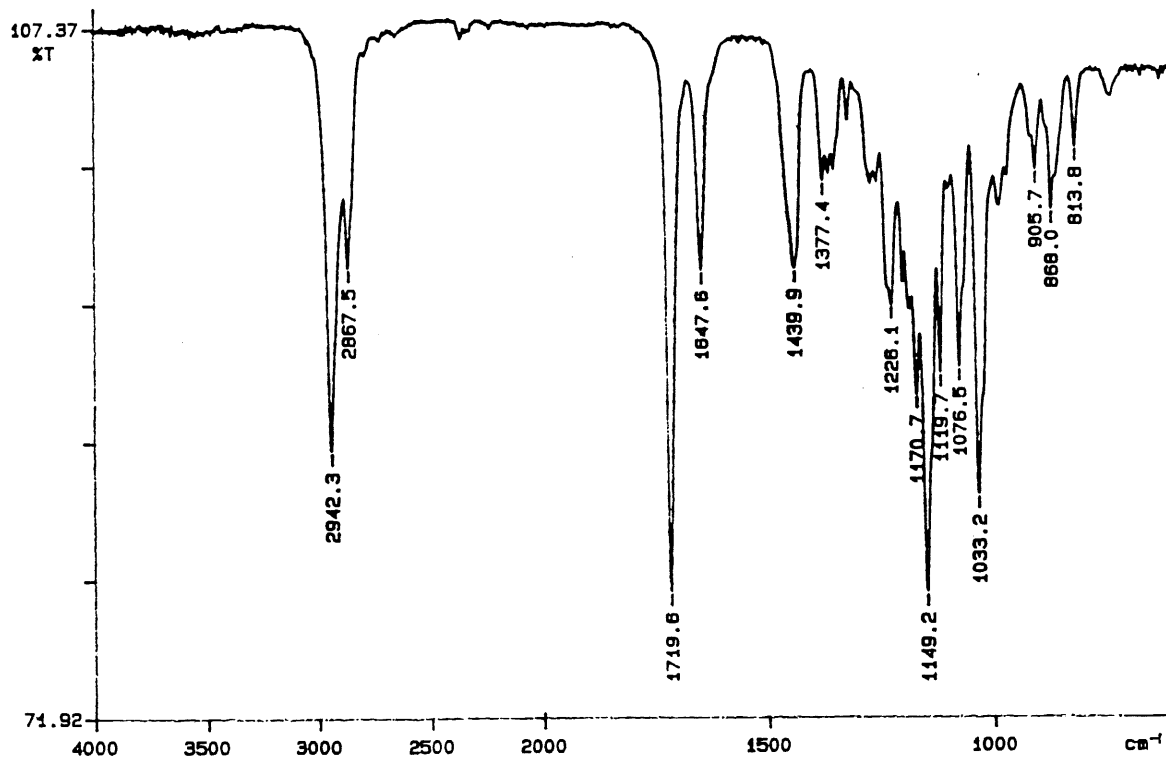


PERKIN ELMER

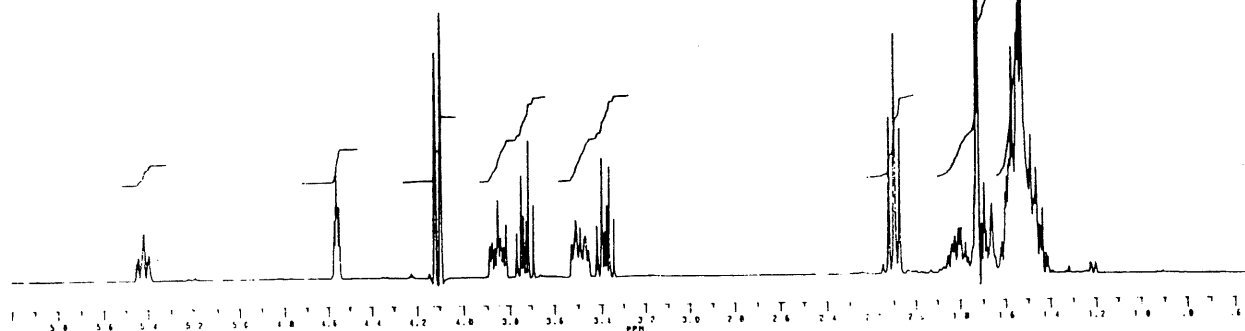
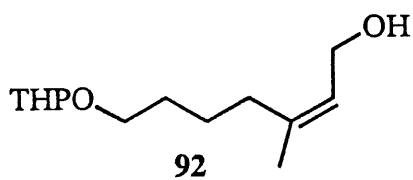




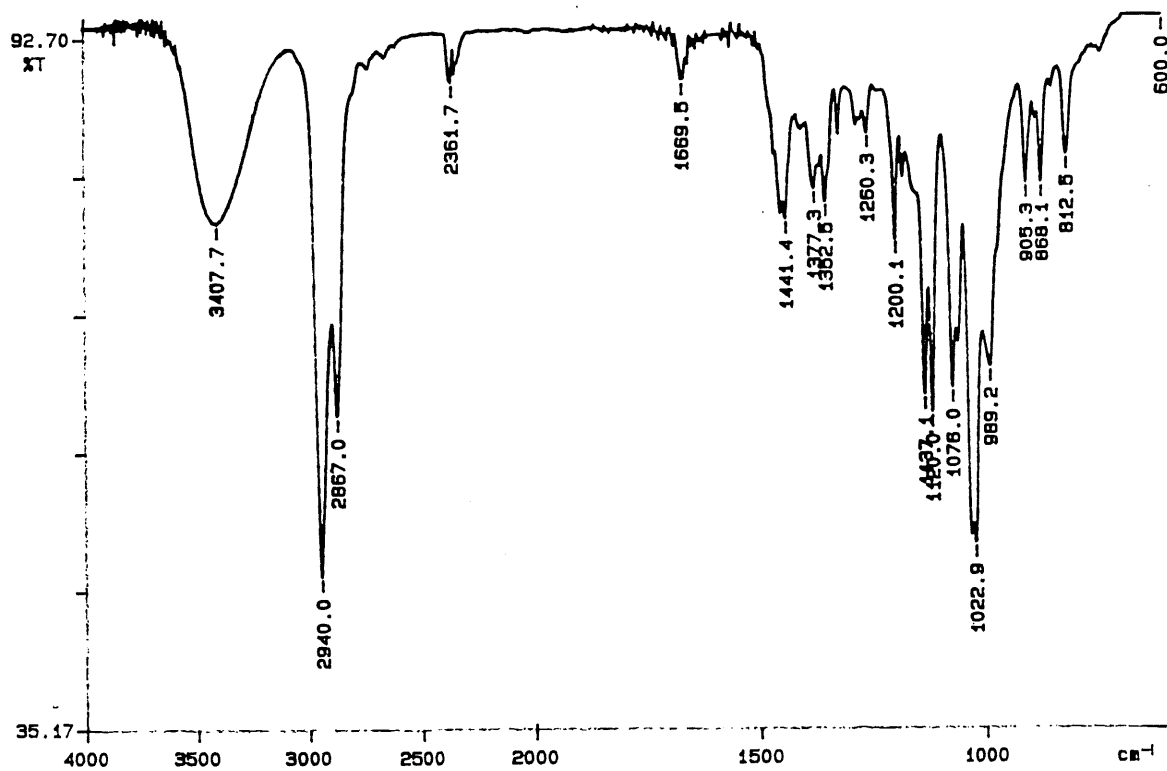
PERKIN ELMER

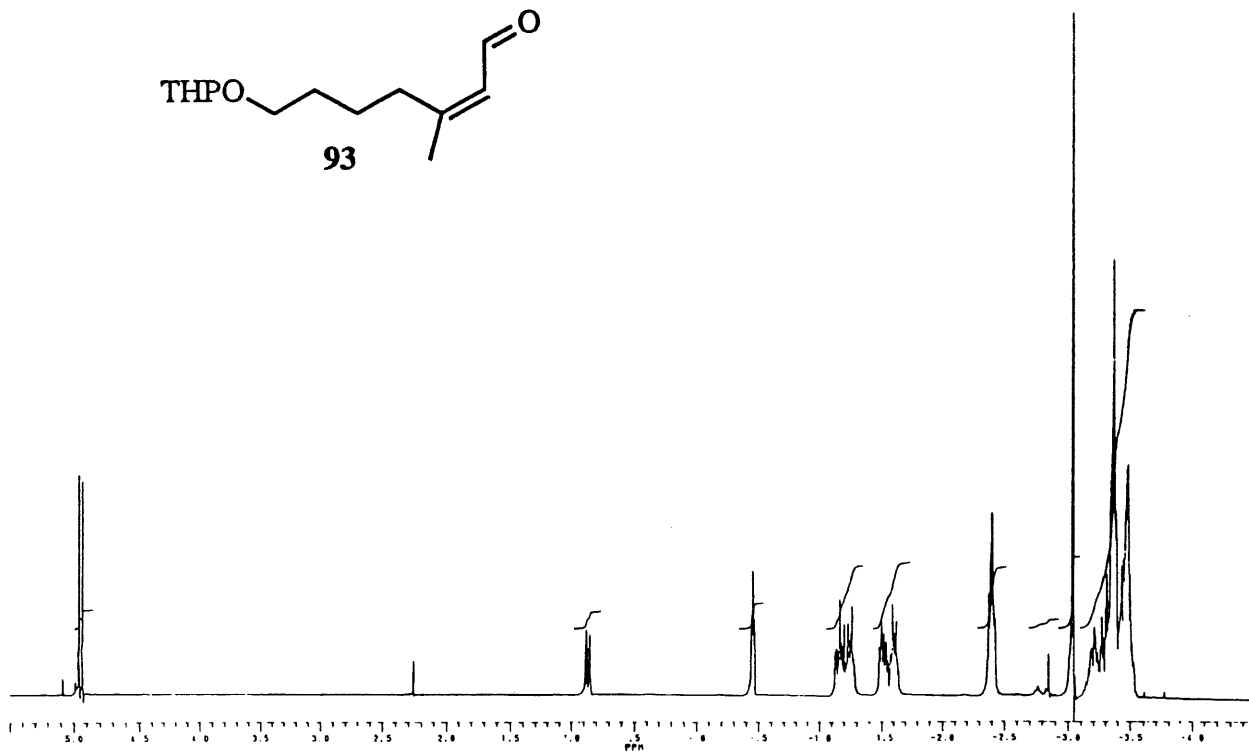
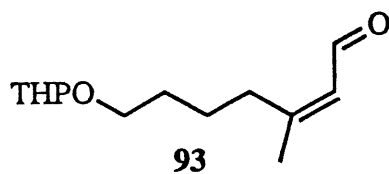


98/10/10 16:12  
X: 4 scans, 4.0cm<sup>-1</sup>, flat

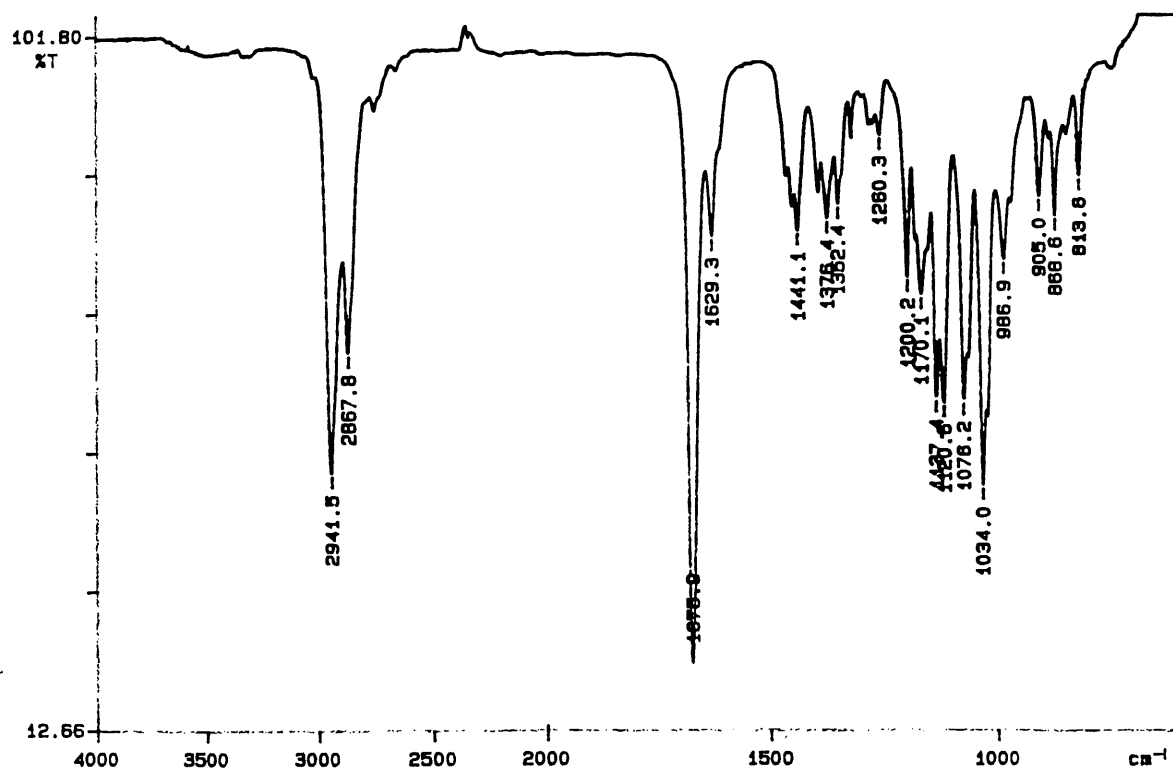


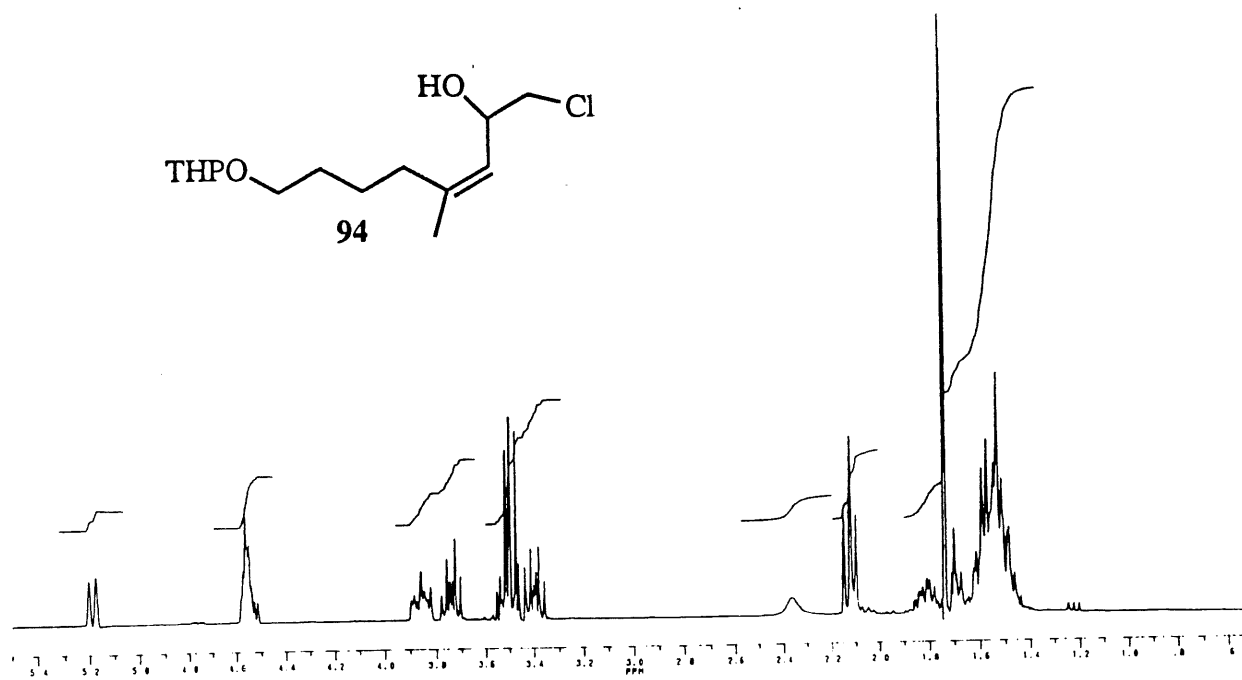
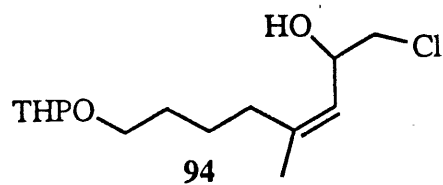
PERKIN ELMER



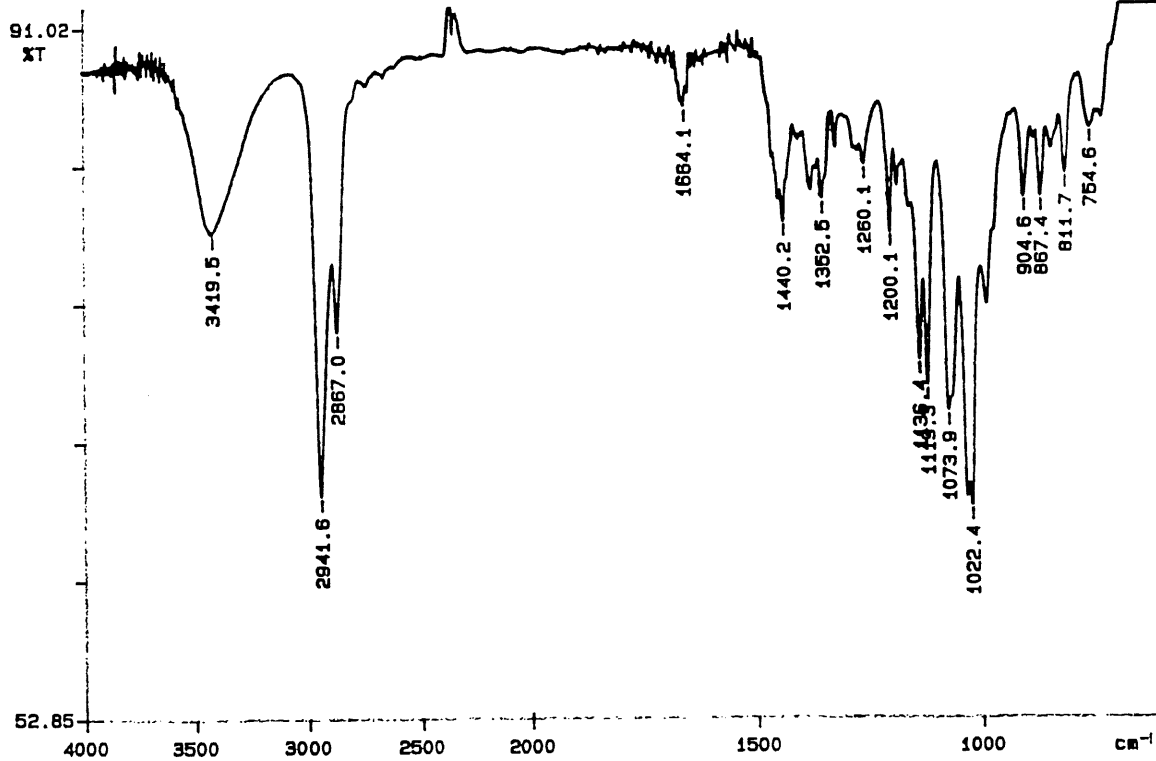


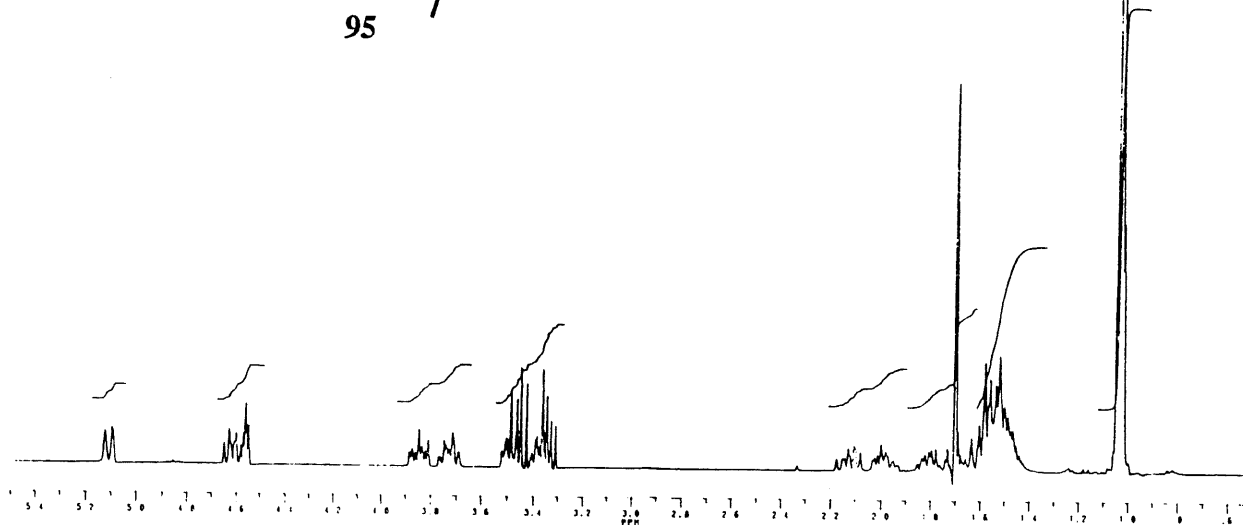
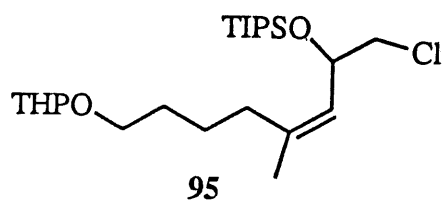
PERKIN ELMER



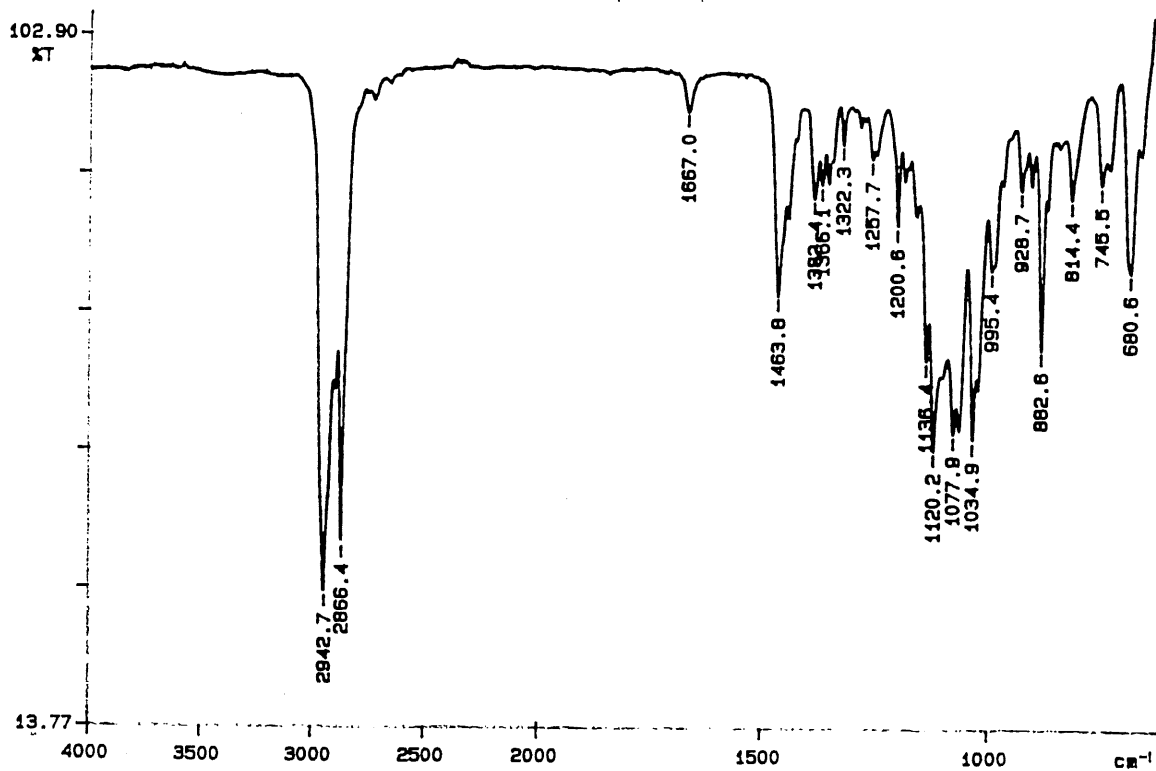


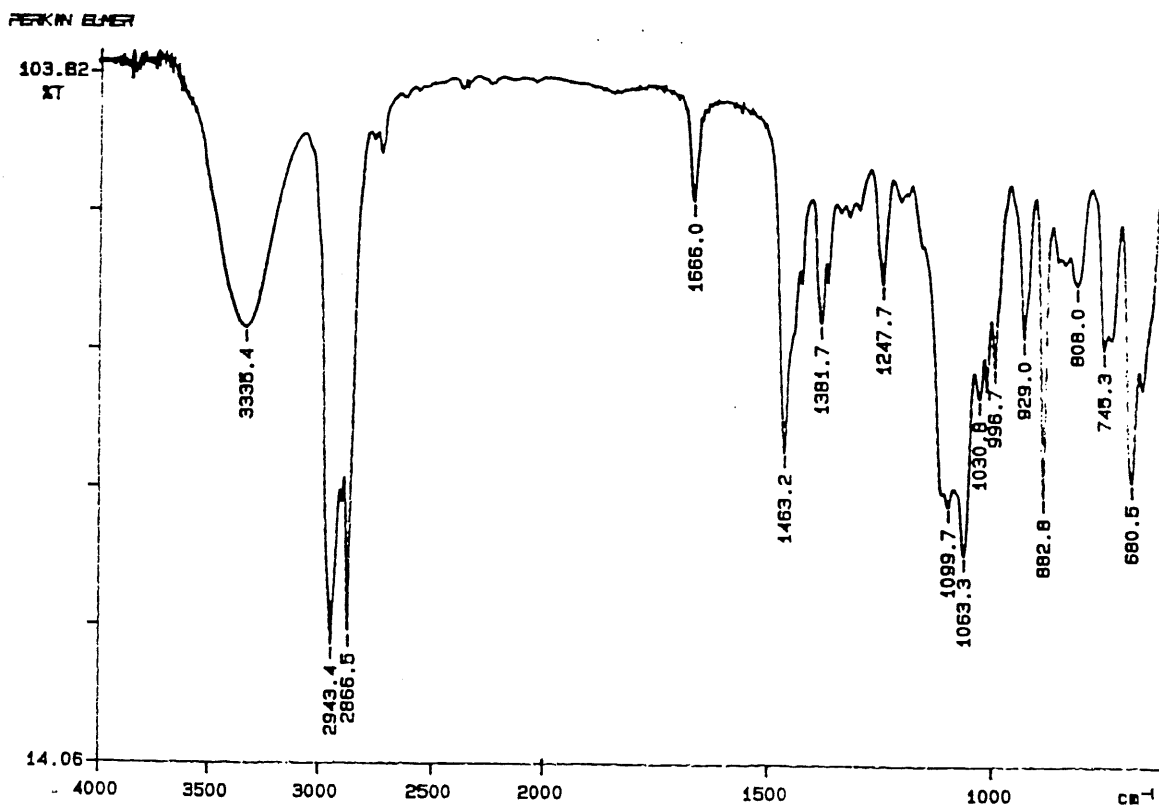
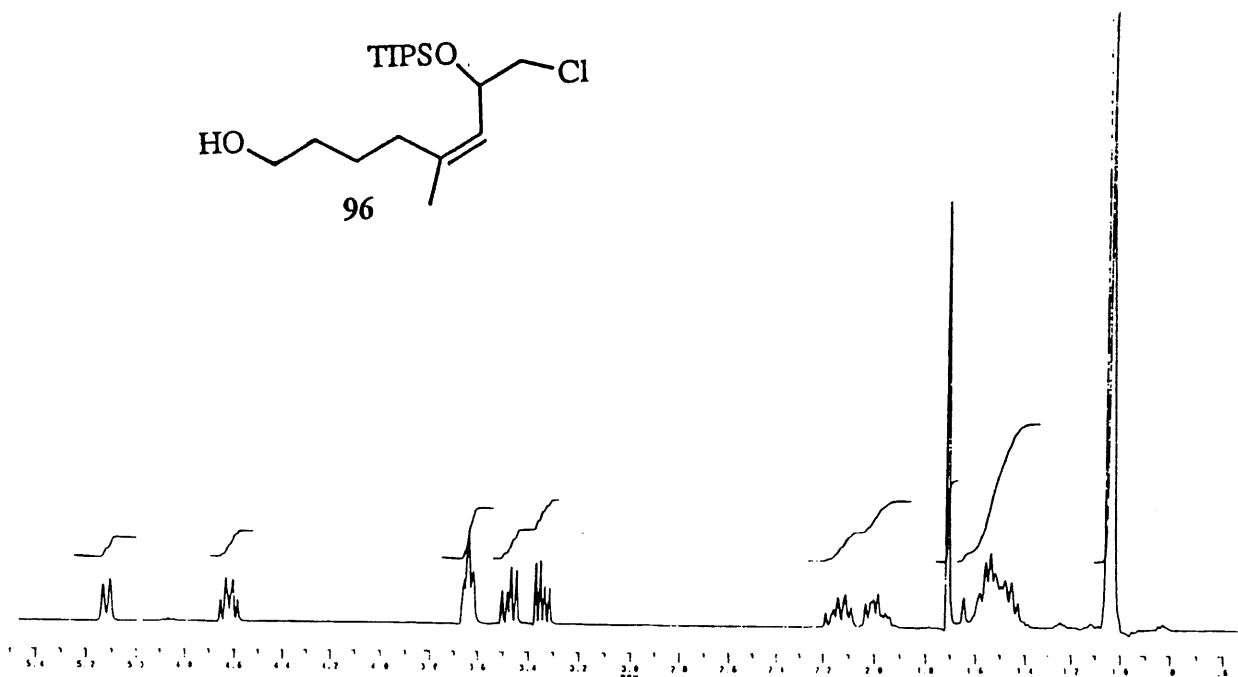
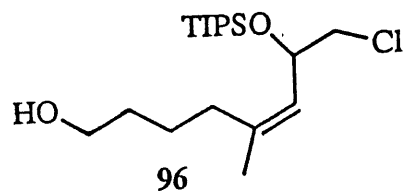
PERKIN ELMER

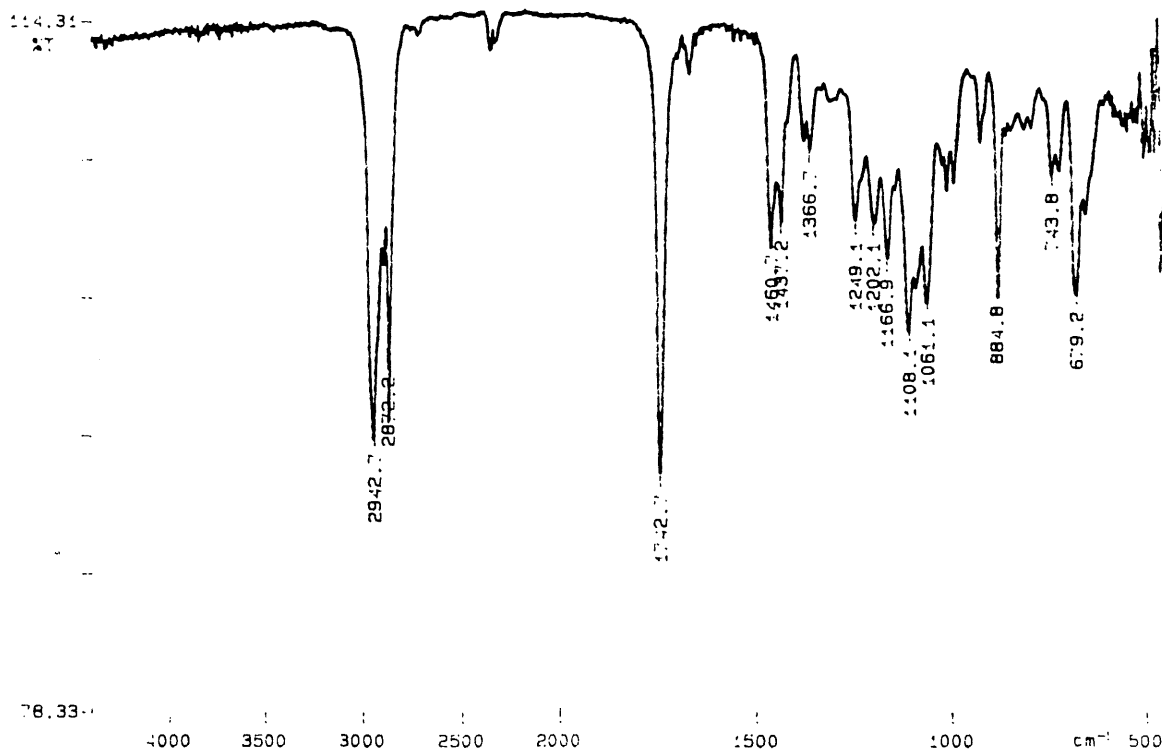
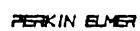
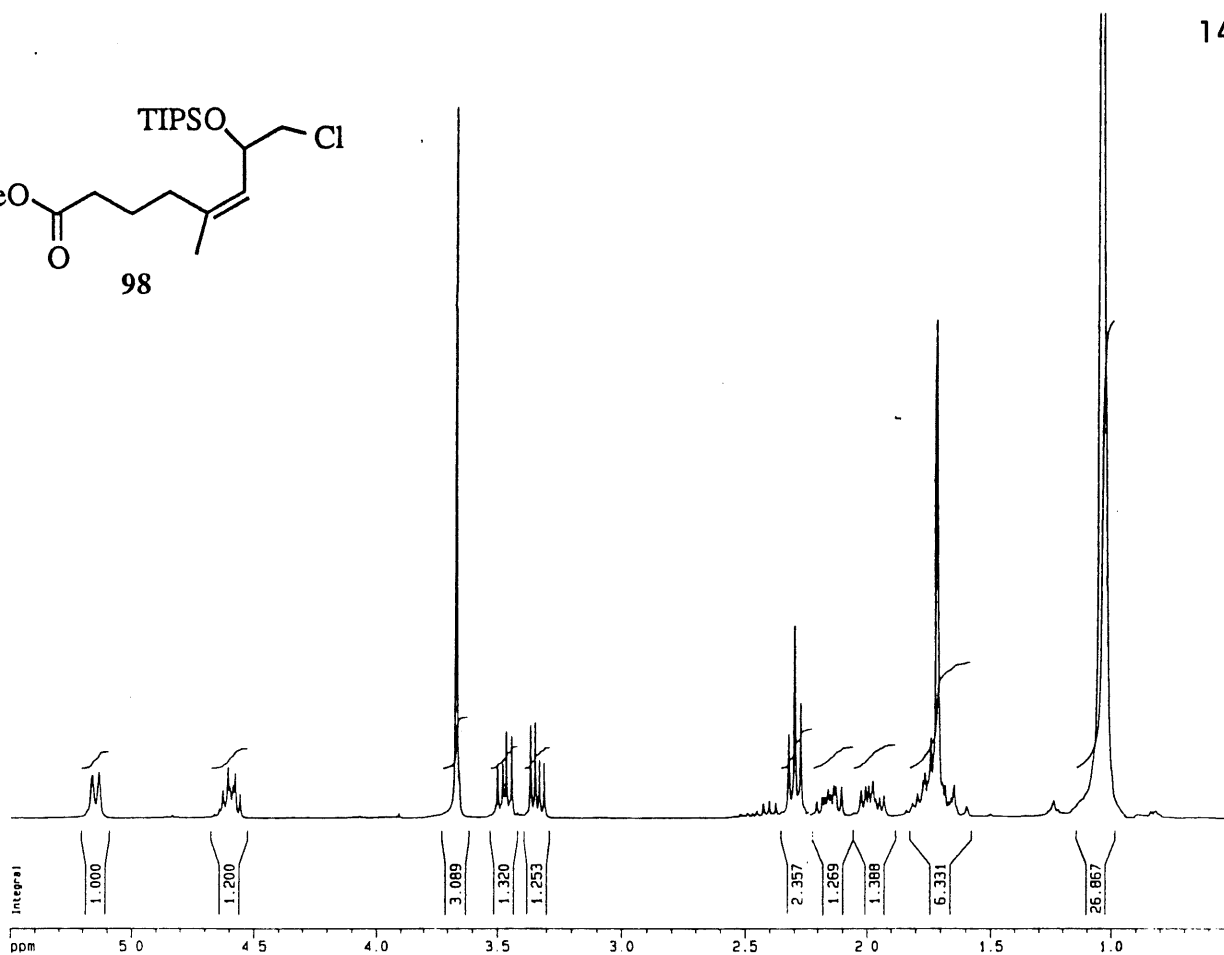
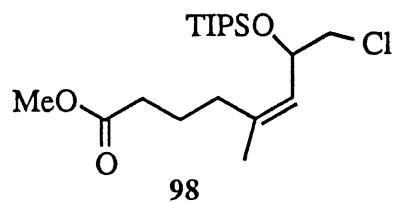




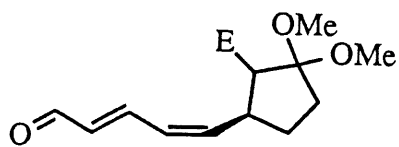
**PERKIN ELMER**



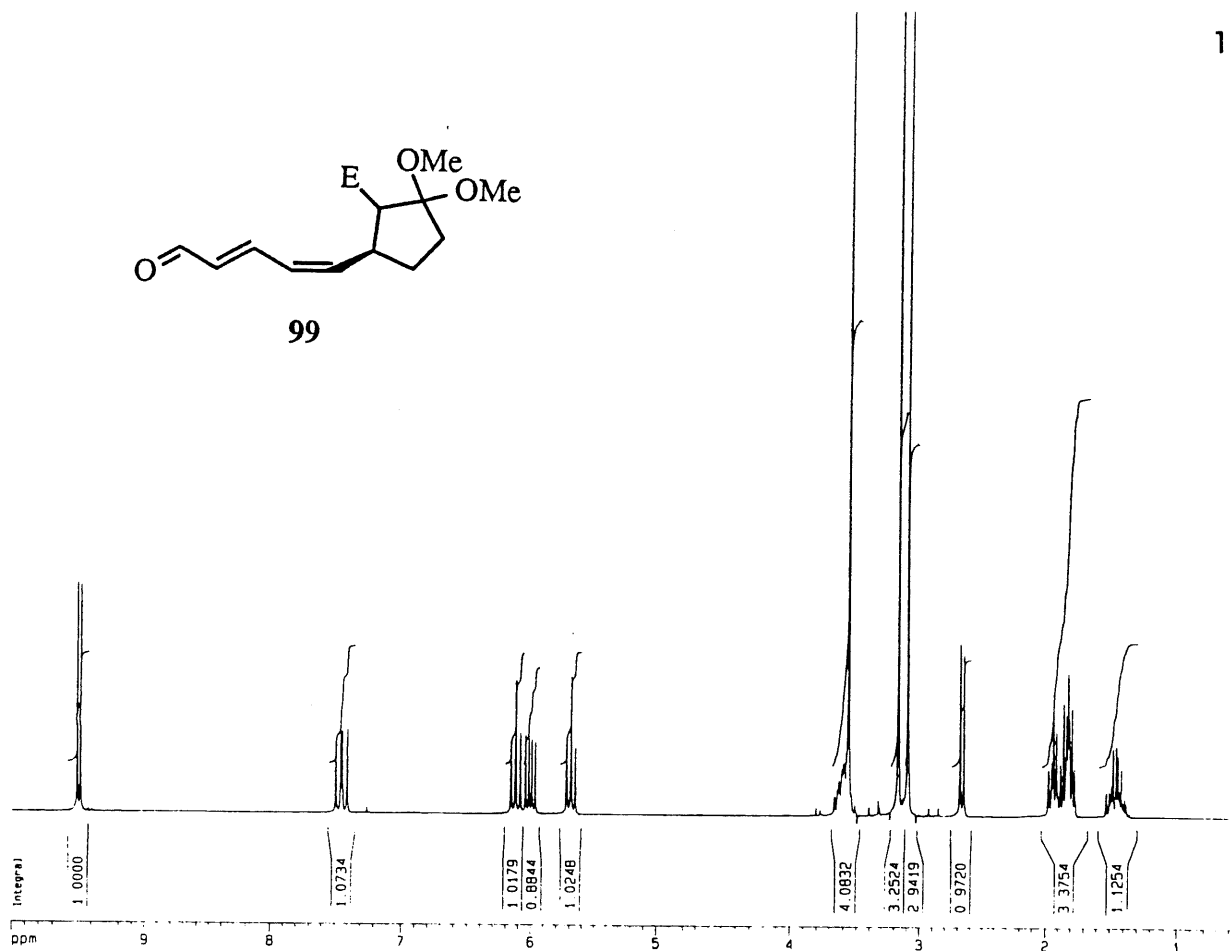




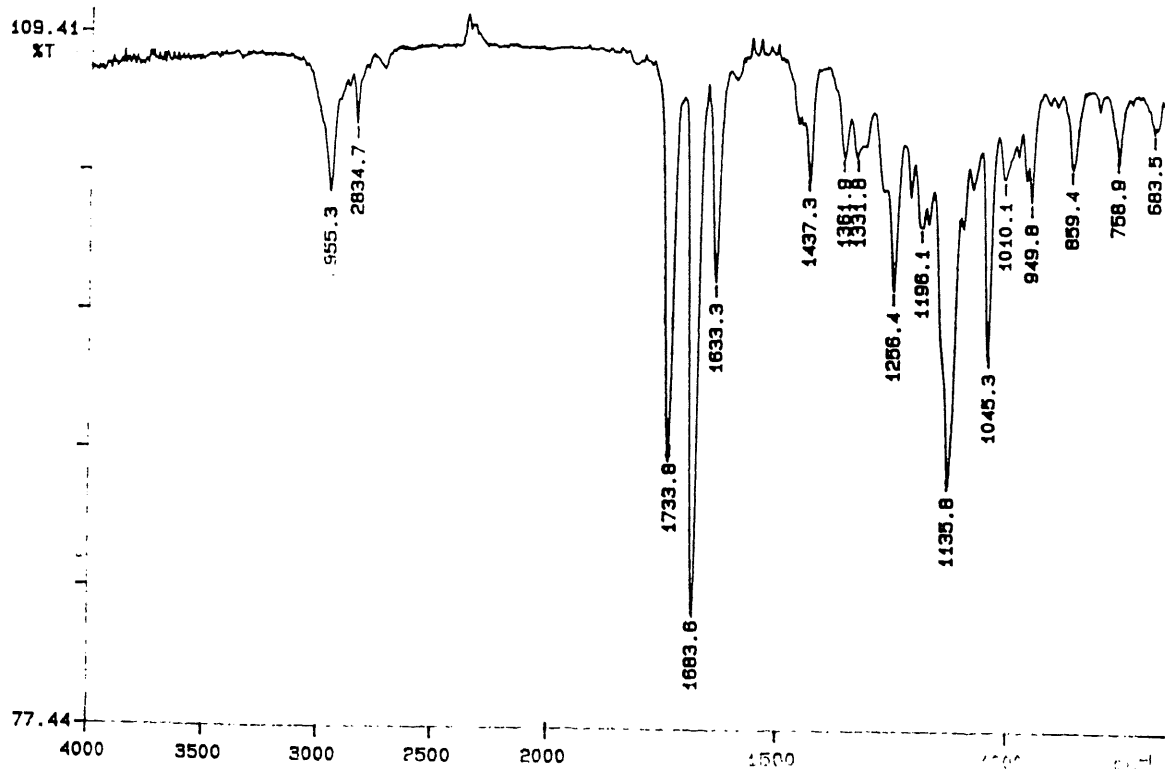


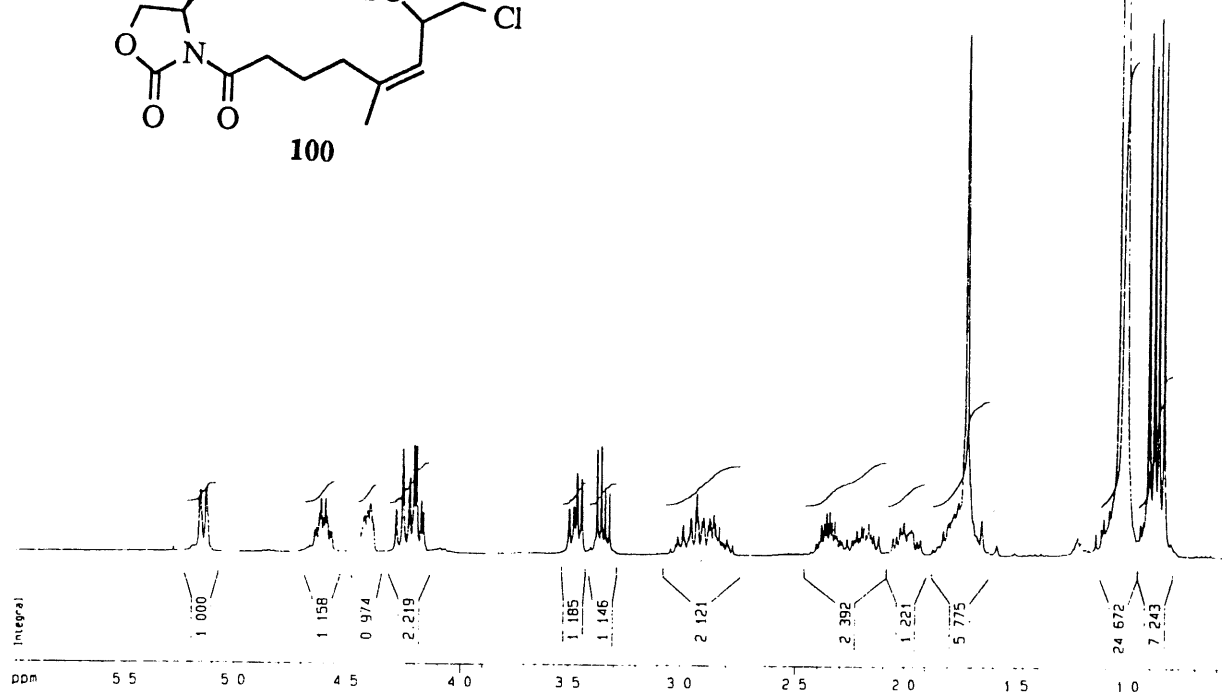
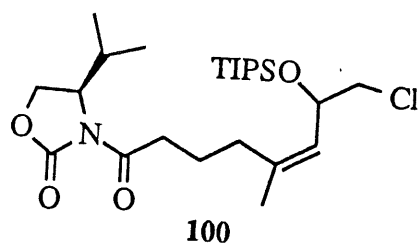


99

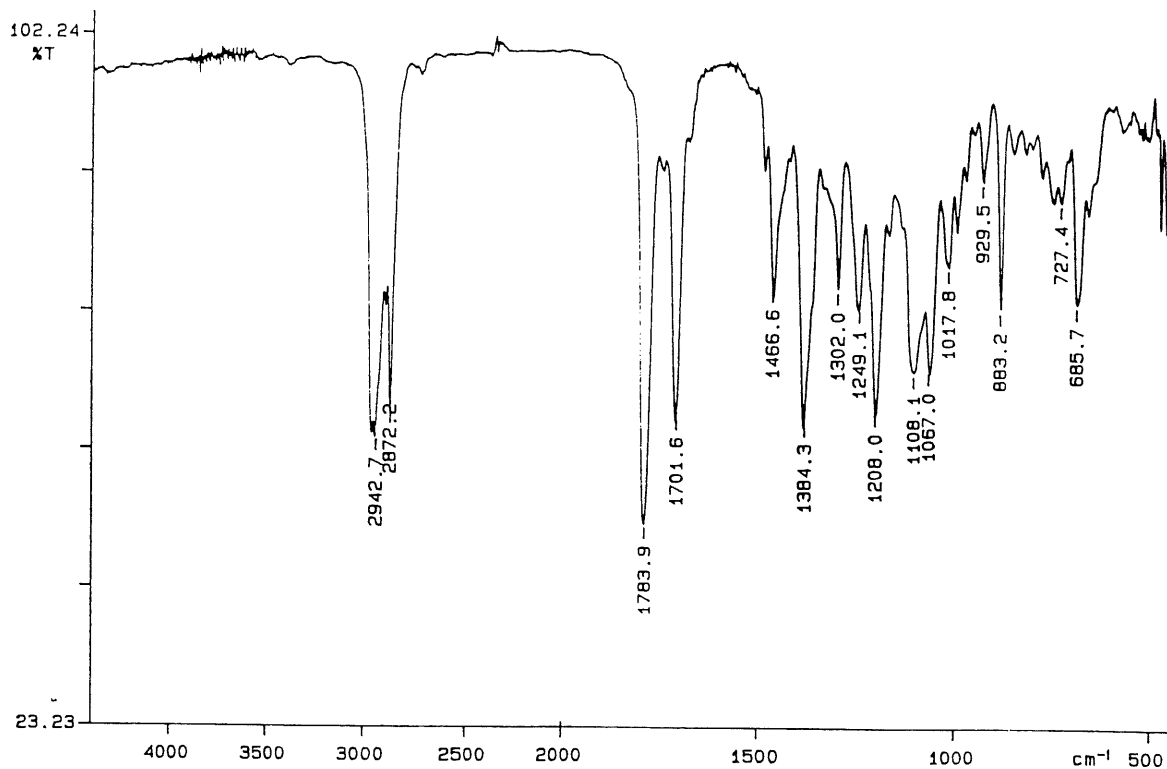


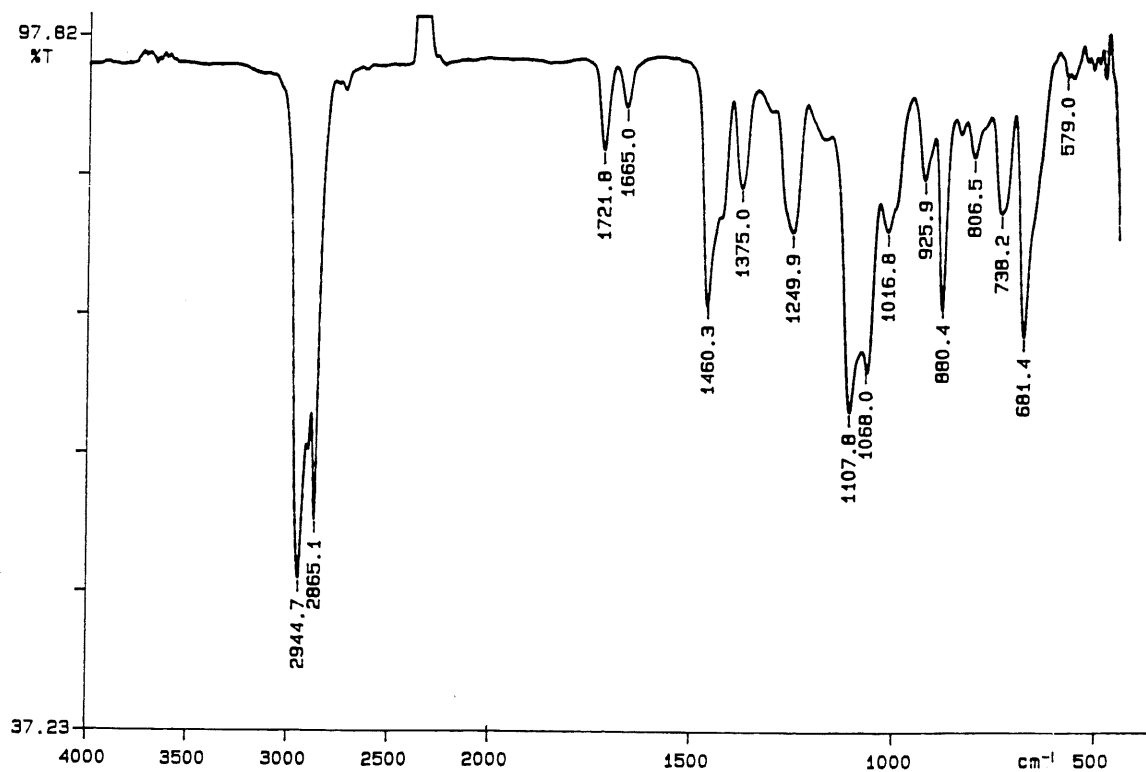
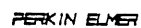
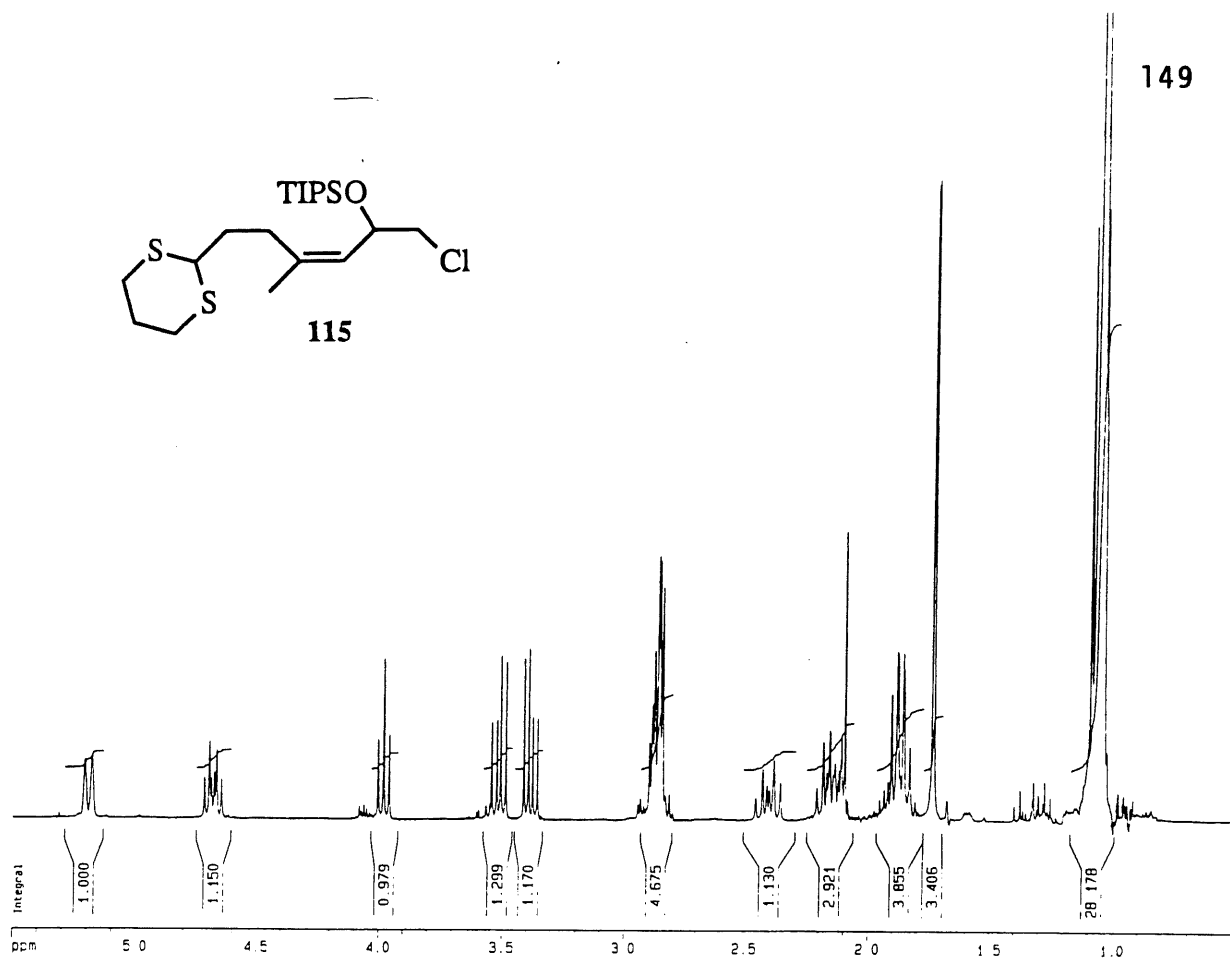
PERKIN ELMER

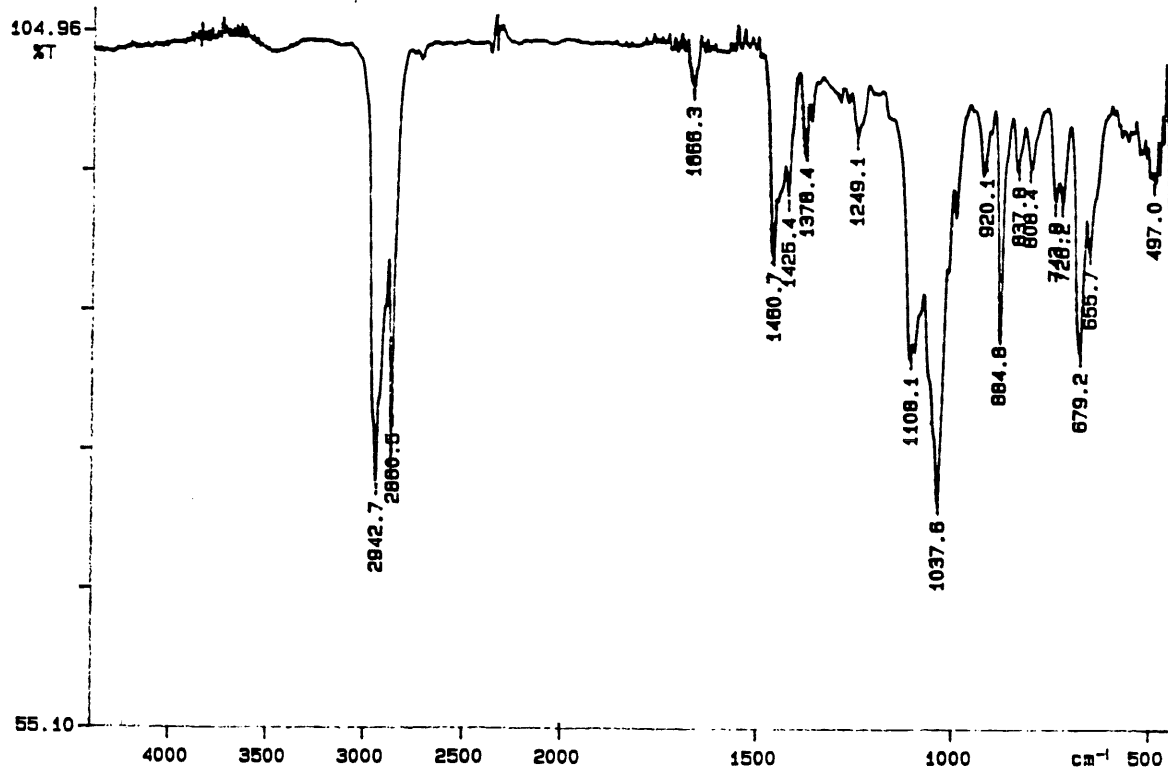
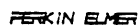


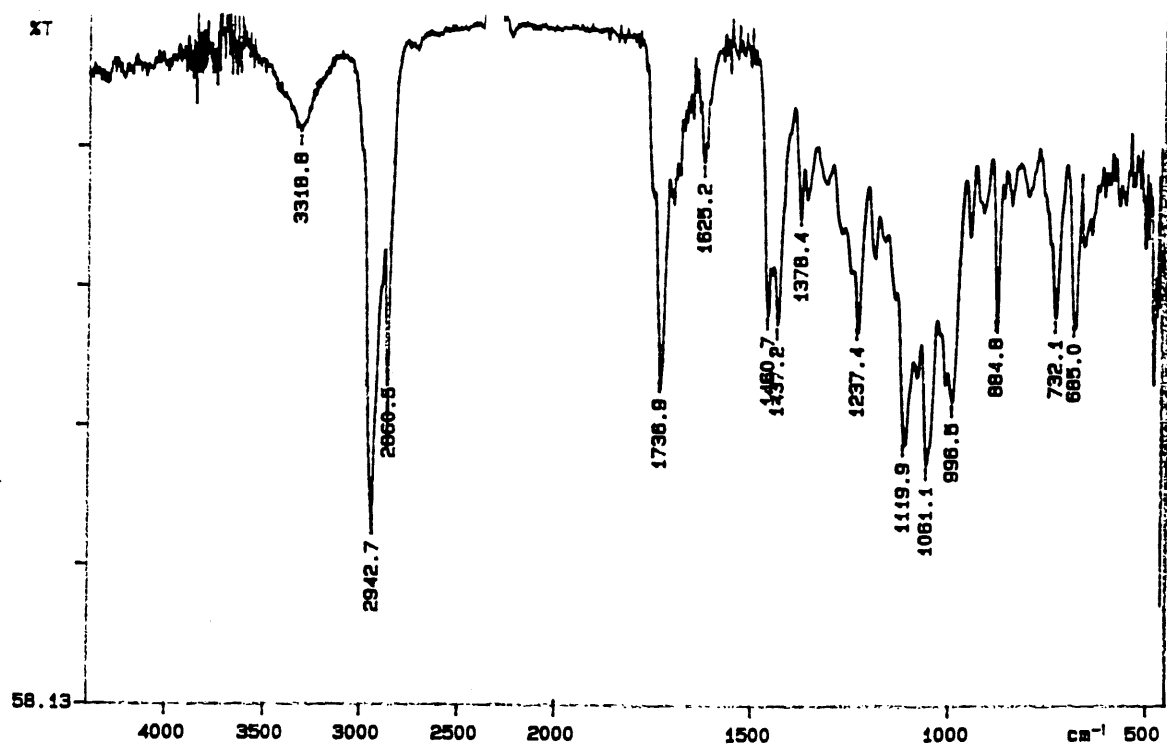
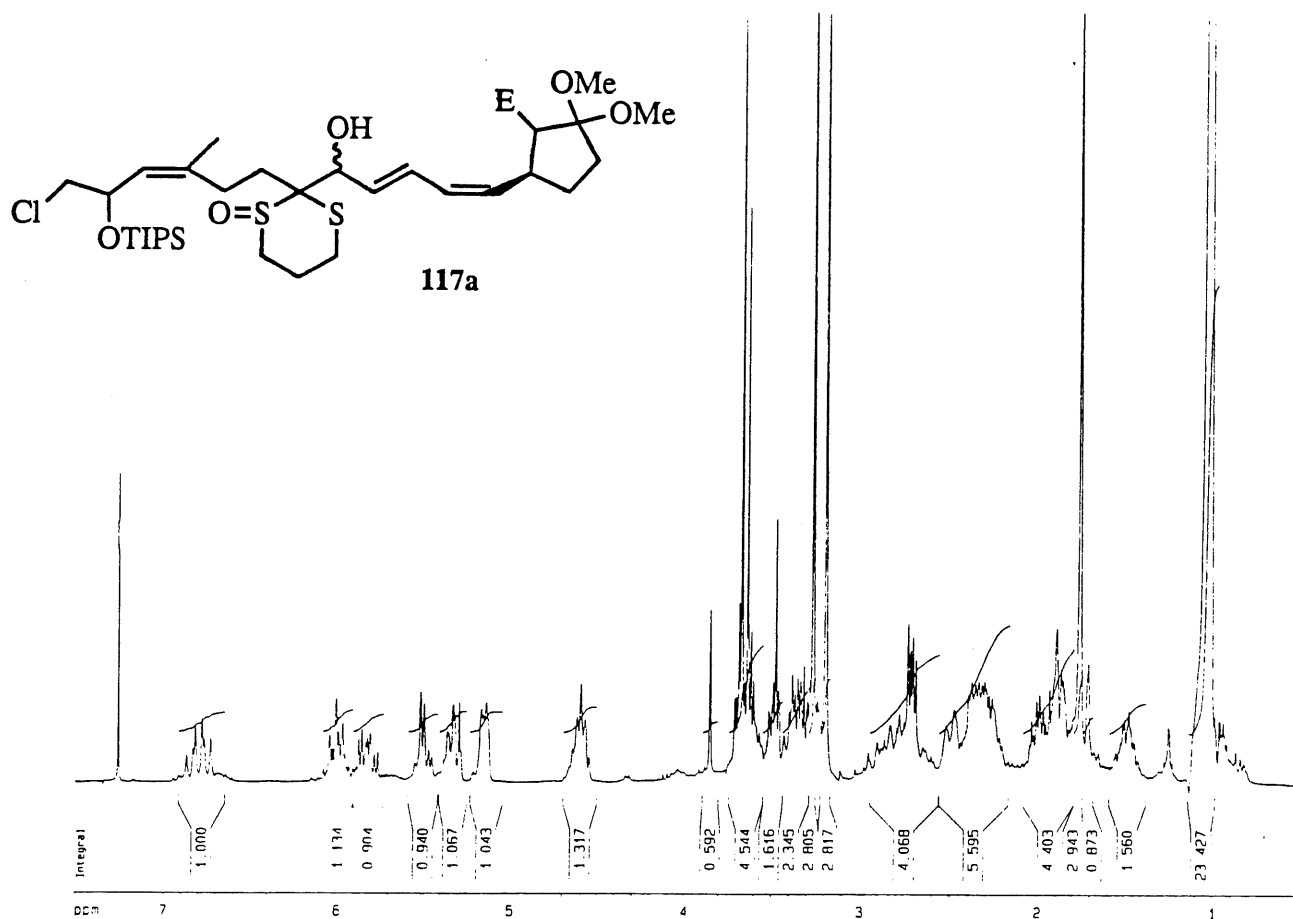


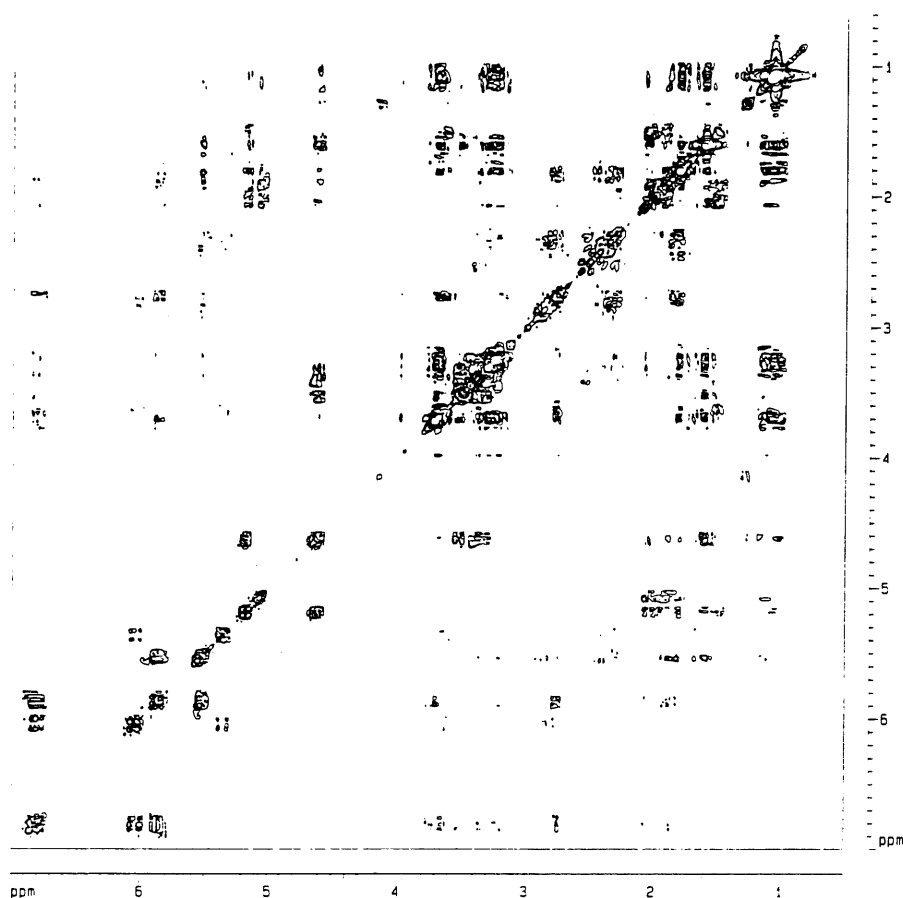
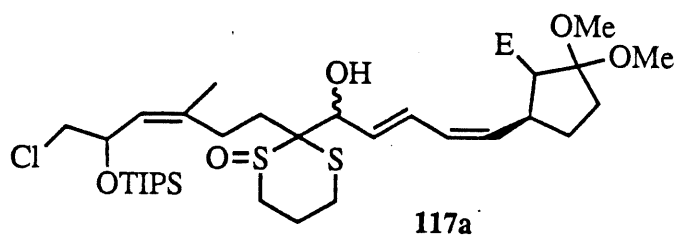
PERKIN ELMER



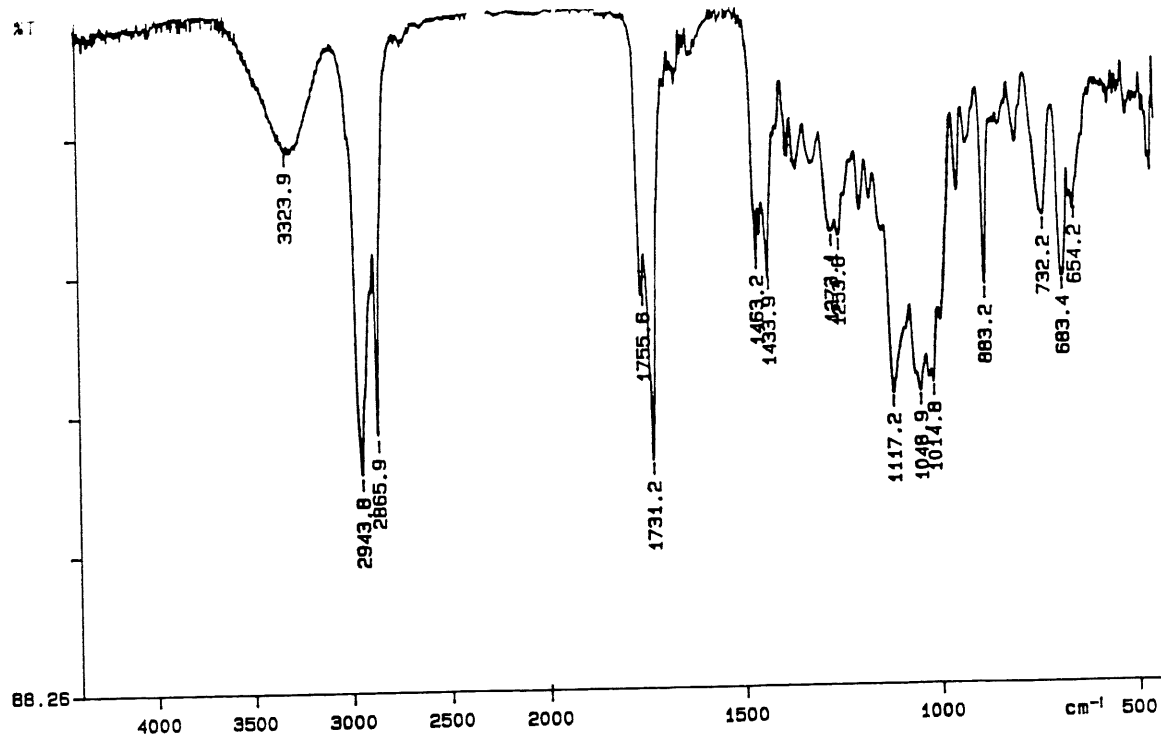
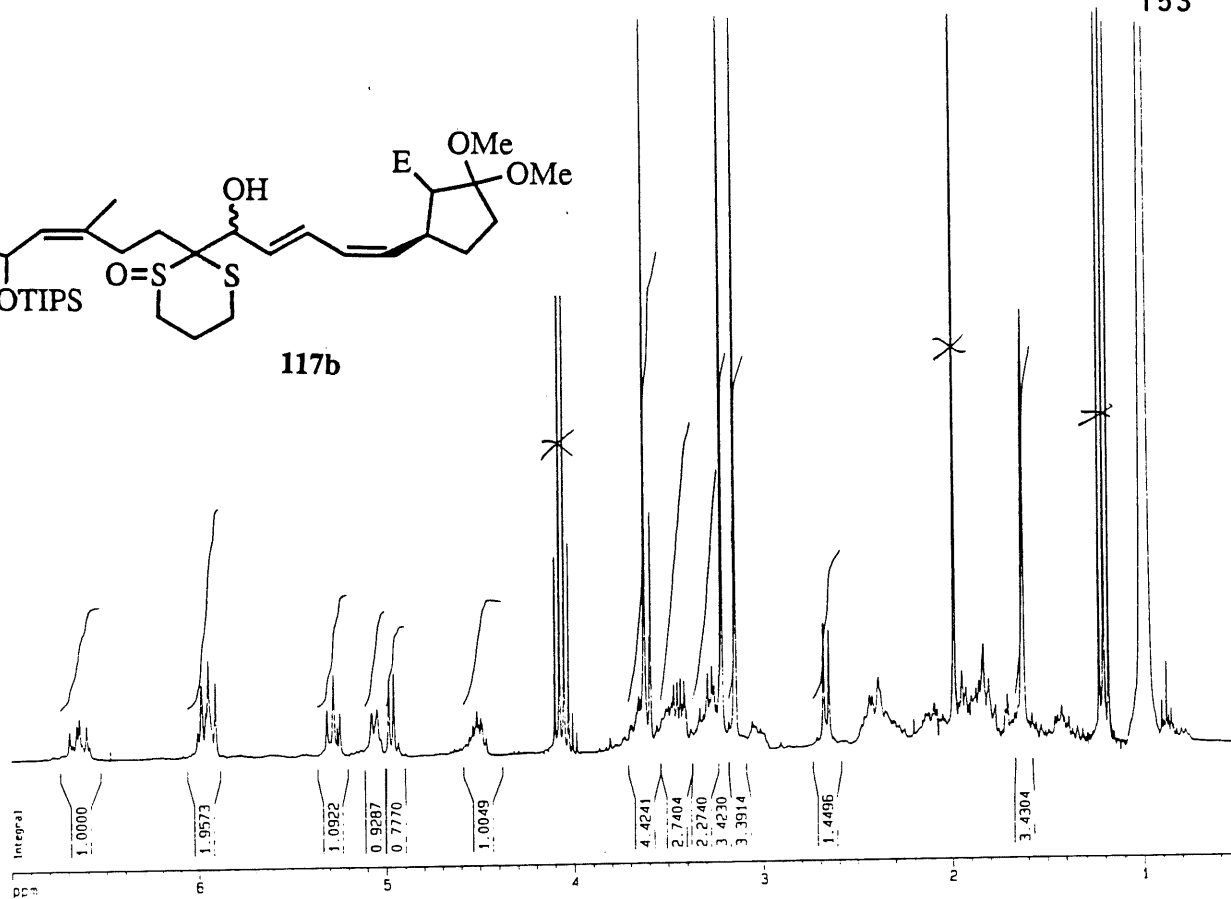
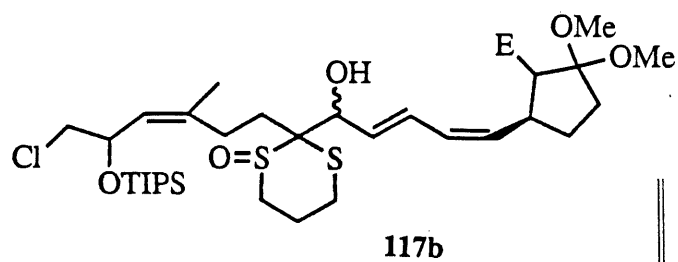


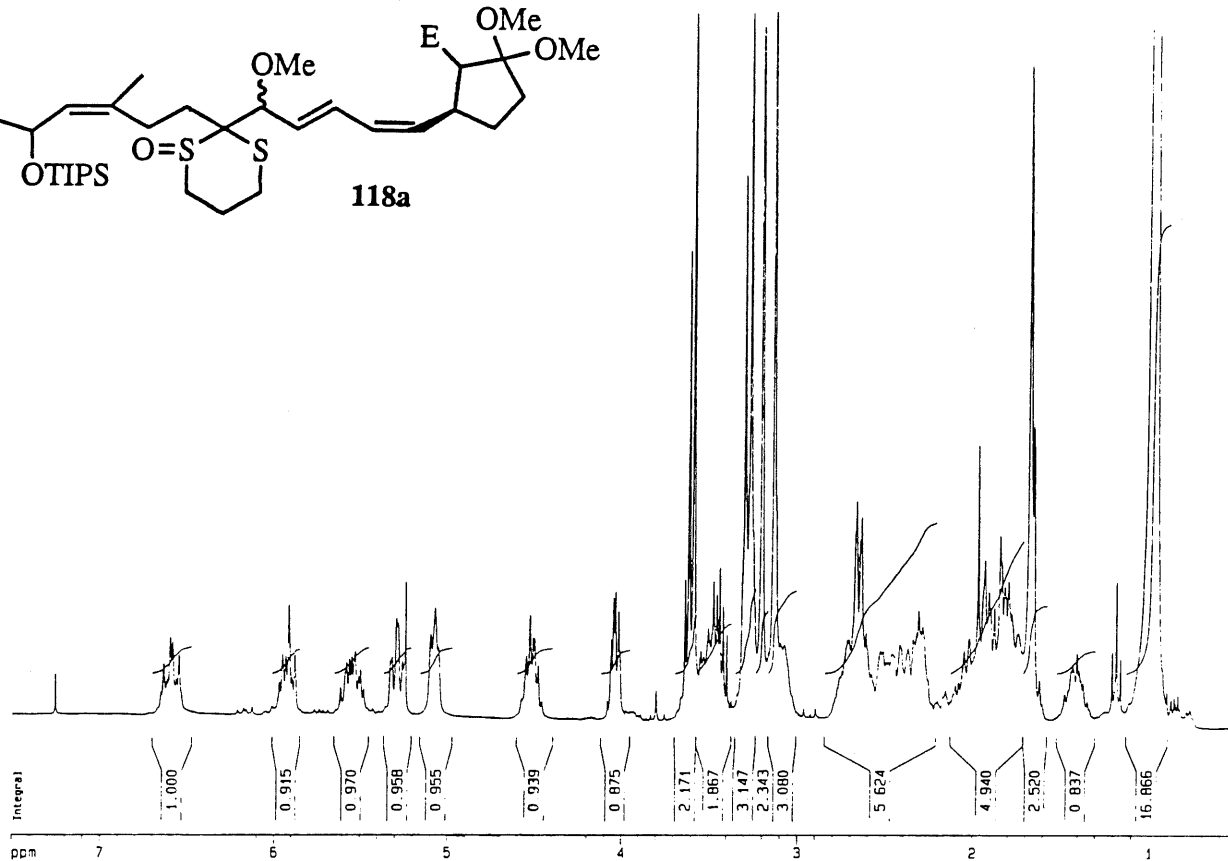
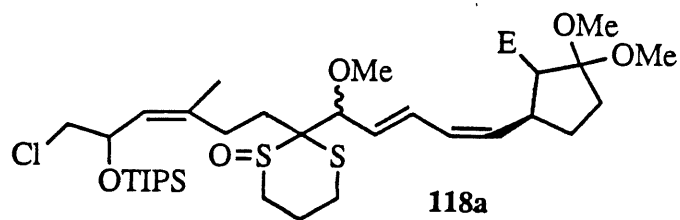




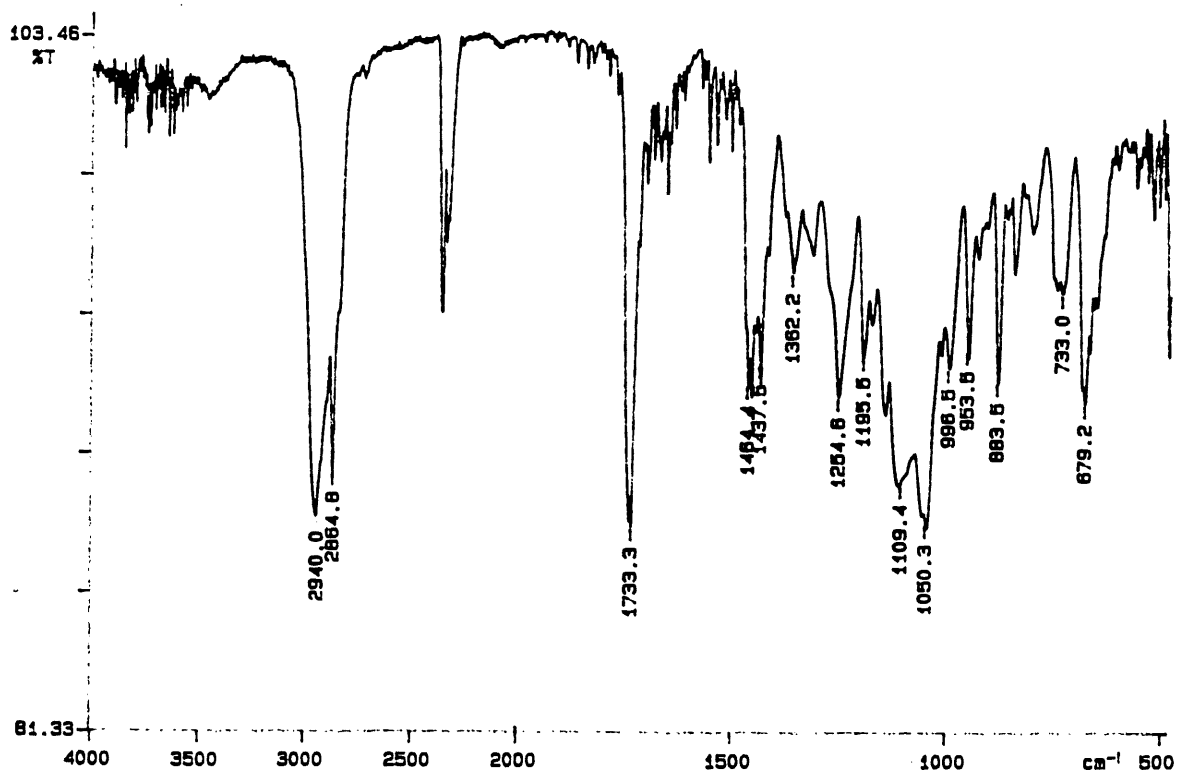


F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 9/07/02  
 Time 19:06  
 INSTRUM spect  
 PULPROG zgpg30  
 TD 2048  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1  
 DS 16  
 SWH 2997.602 Hz  
 FIDRES 1.463572 Hz  
 AQ 0.3416554 sec  
 RG 645.1  
 DN 166.800 usec  
 DE 8.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D0 0.0000300 sec  
 d12 0.0000300 sec  
 D1 1.00000000 sec  
 P1 7.60 usec  
 SF01 300.1312000 MHz  
 NUC1 13C  
 PL1 2.00 dB  
 P18 1000.00 usec  
 GP11 0.00 Hz  
 GP12 0.00 Hz  
 GPC1 10.00 Hz  
 GPMAX1 sine 100  
 D16 0.00020000 sec  
 PD 7.60 usec  
 GP12 0.00 Hz  
 GP12 0.00 Hz  
 GP12 10.00 Hz  
 GPMAX2 sine 100  
 INO 0.0003360 sec  
 F1 - Acquisition Parameters  
 NS 1  
 TD 256  
 SF01 300.1312 MHz  
 FIDRES 11.709382 Hz  
 SW 9.988 ppm  
 F2 - Processing Parameters  
 SI 1024  
 SF 300.1300663 MHz  
 WCH 51Hz  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00  
 F1 - Processing Parameters  
 SI 1024  
 WCH 51  
 SF 300.1300663 MHz  
 WCH 51Hz  
 SSB 0  
 LB 0.00 Hz  
 GB 0  
 2D NMR Plot Parameters  
 C2 17.00 cm  
 C1 17.00 cm  
 F2PLC 7.000 ppm  
 F2LC 2100.91 Hz  
 F2H1 0.500 ppm  
 F2H2 150.07 Hz  
 F2PLC 7.000 ppm  
 F2LC 2100.91 Hz  
 F2H1 0.500 ppm  
 F2H2 150.07 Hz  
 F2PMCH 0.38235 ppm/cm  
 F2PLCH 114.75555 Hz/cm  
 F2PMCH 0.38235 ppm/cm  
 F2PLCH 114.75555 Hz/cm

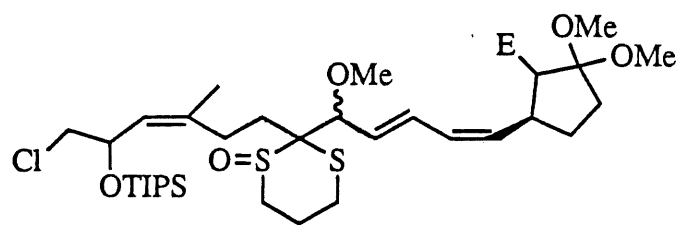




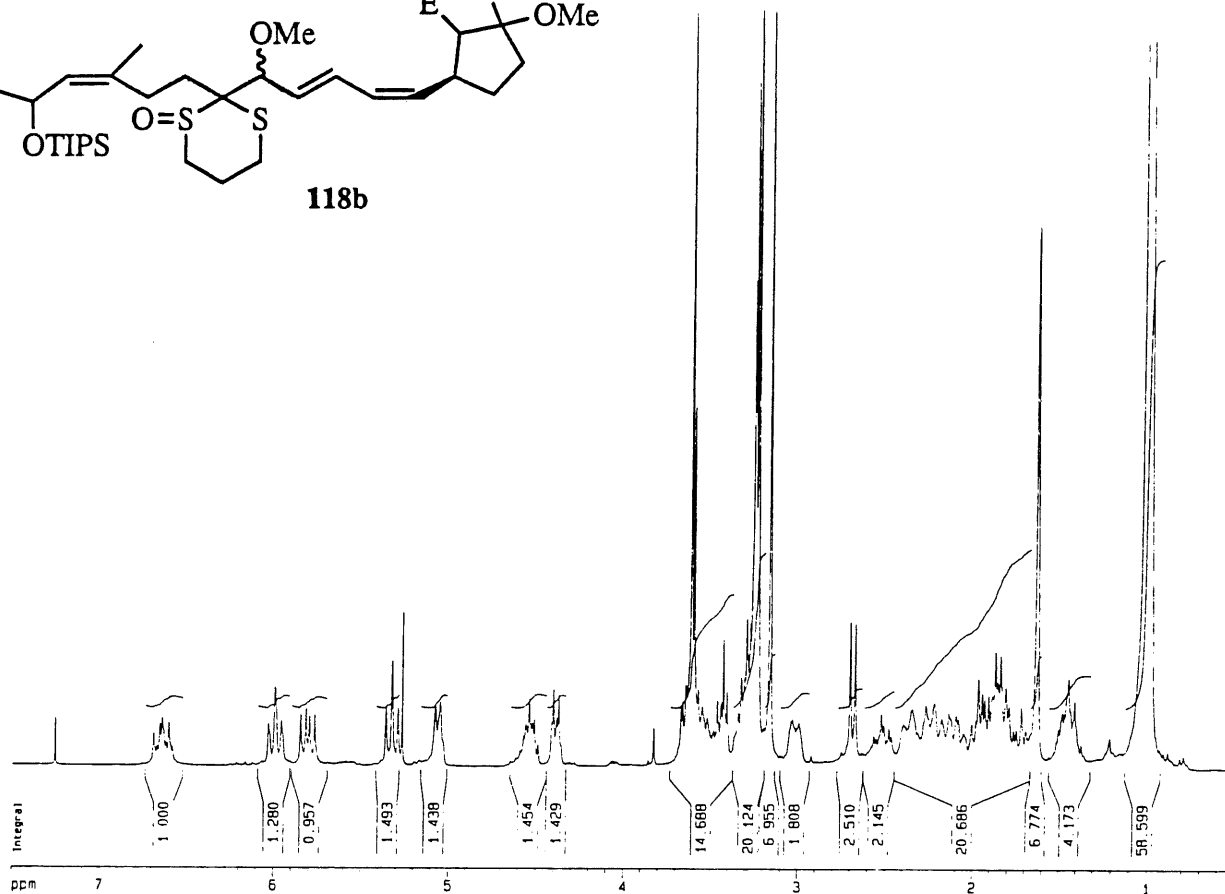
PERKIN ELMER



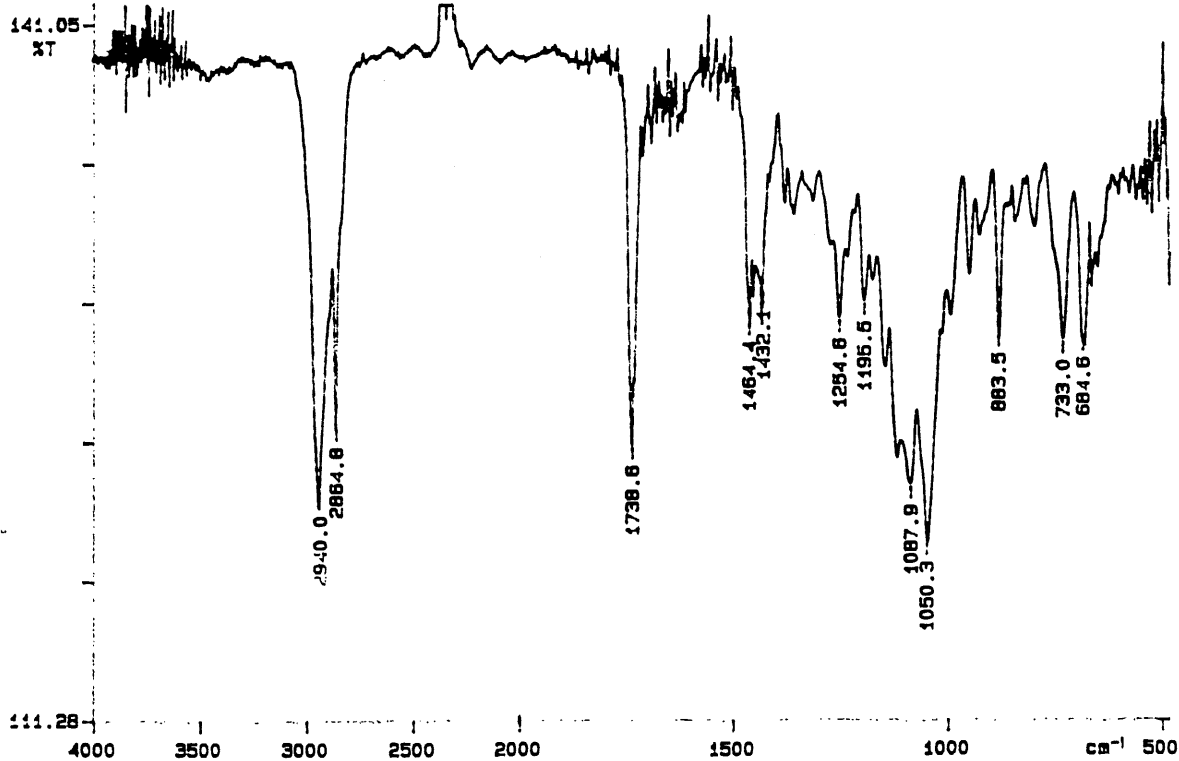


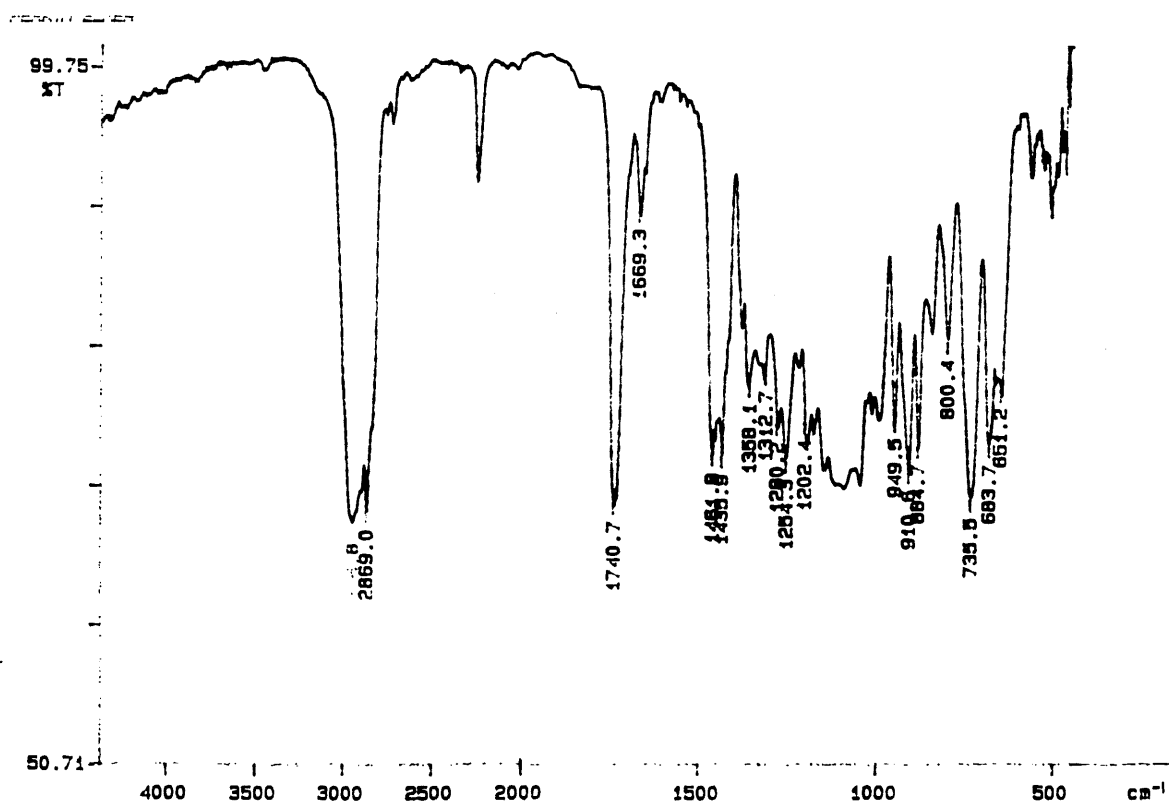
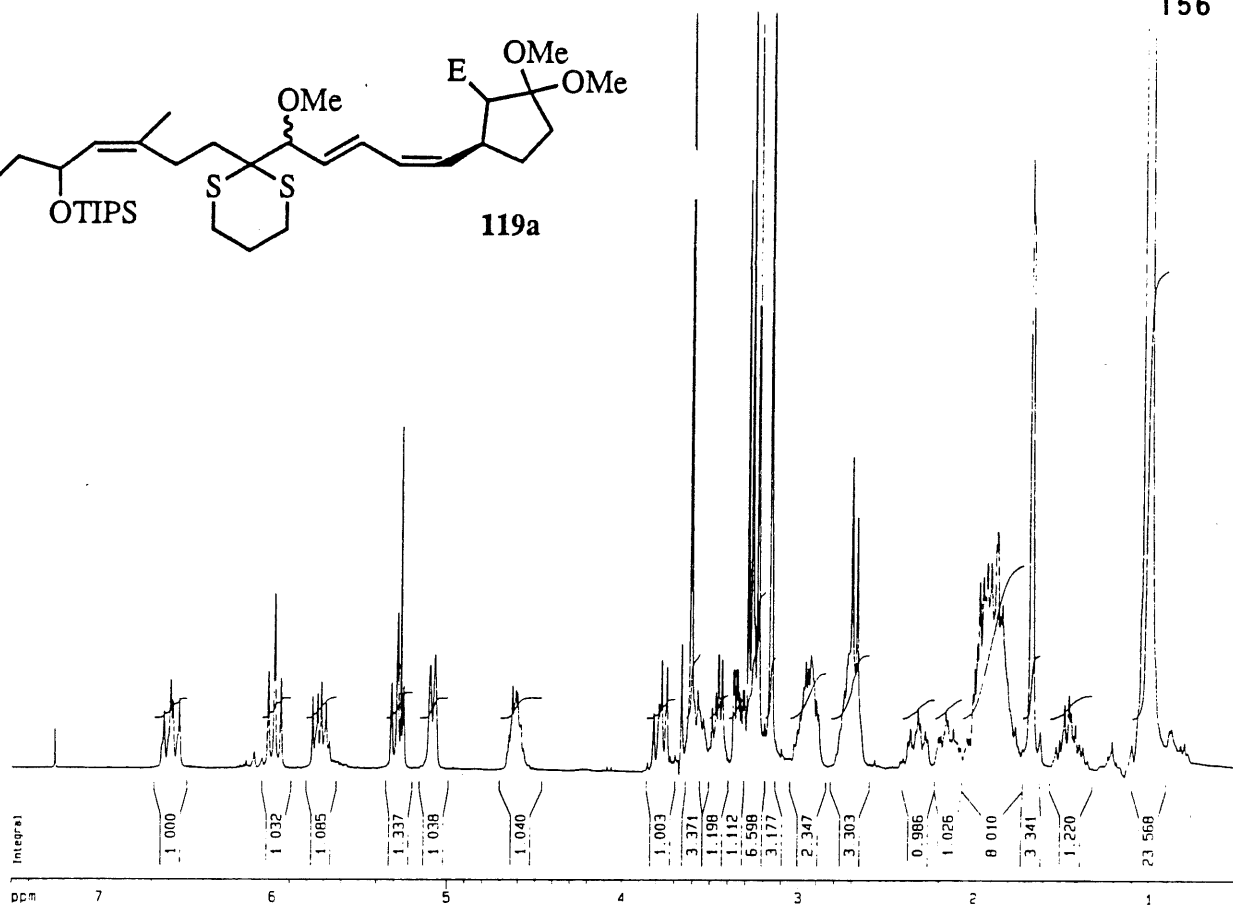
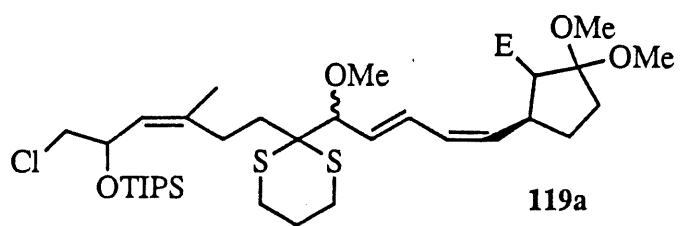


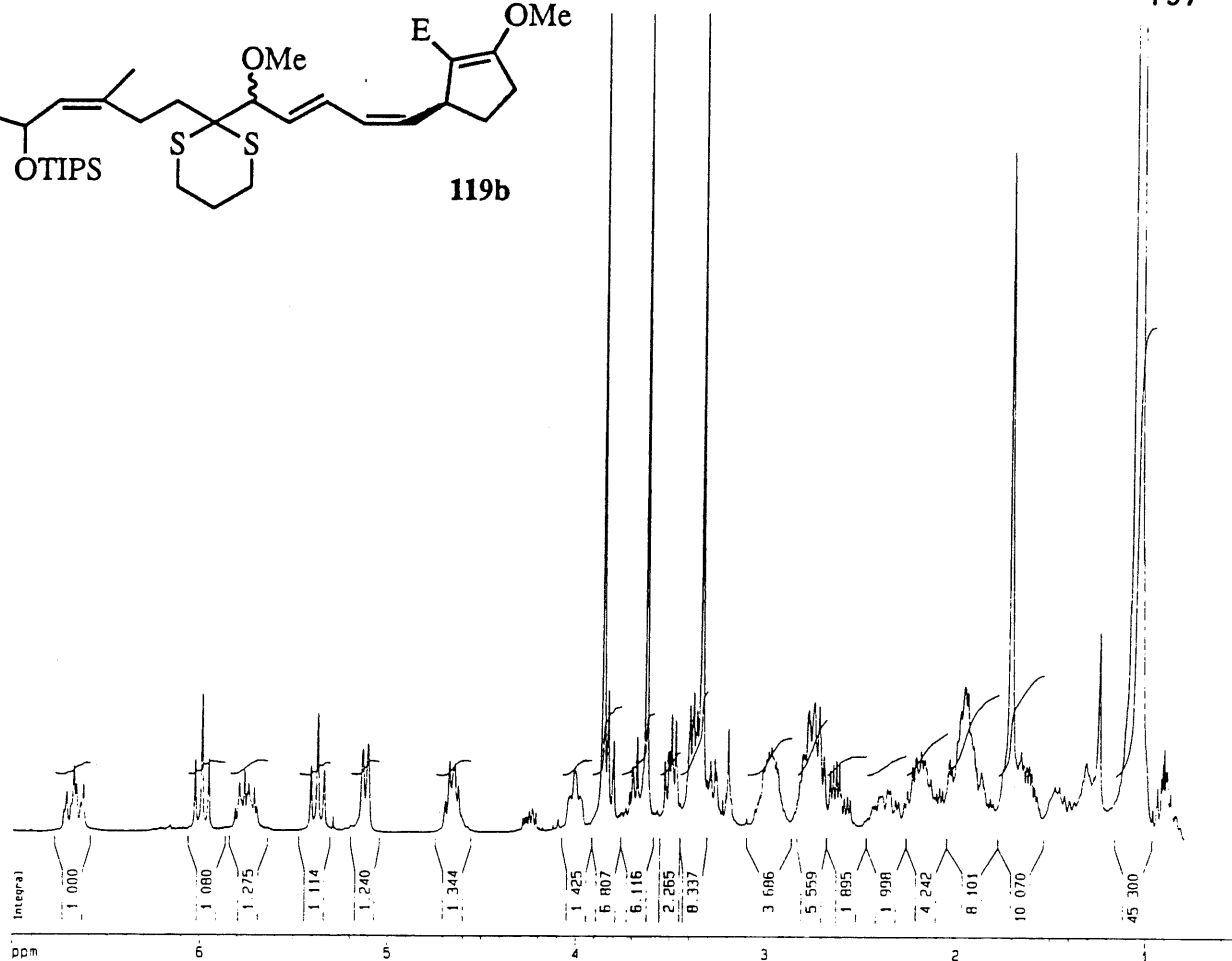
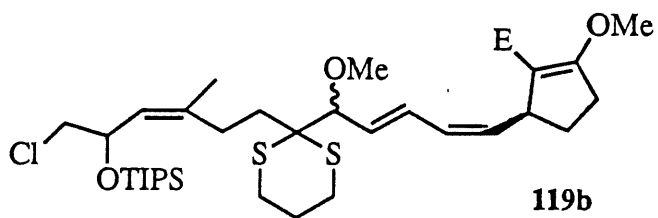
118b



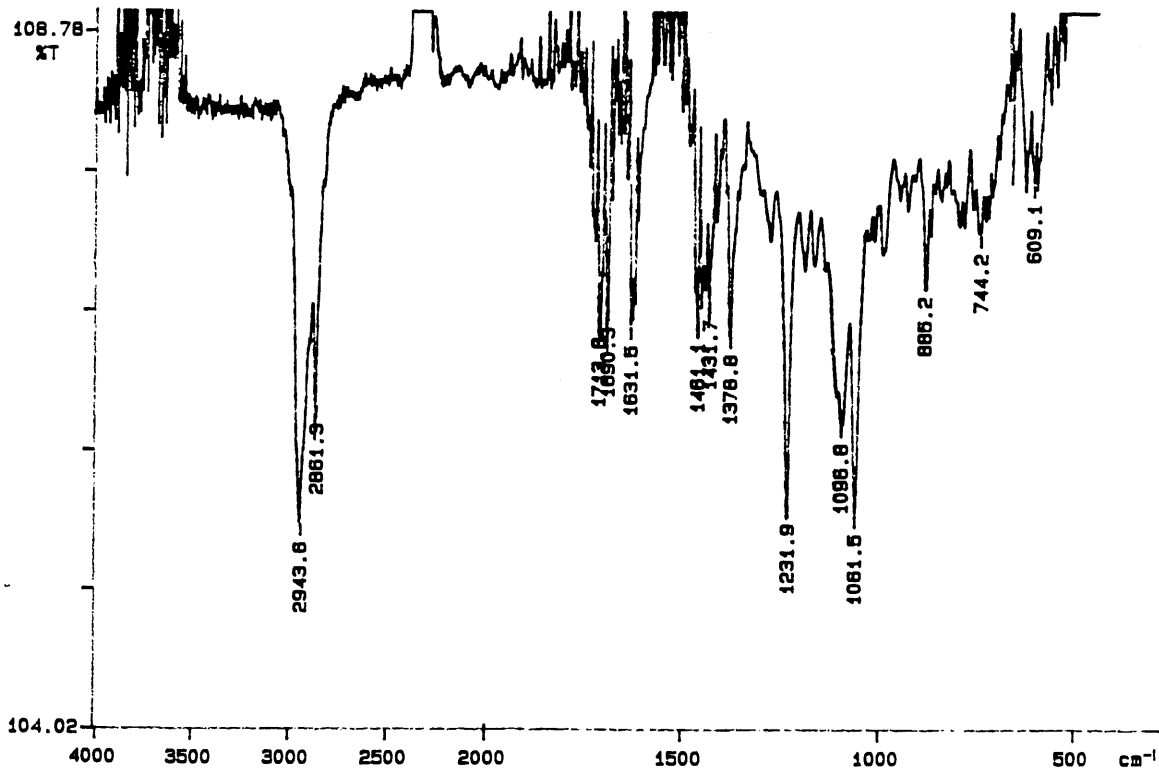
PERKIN ELMER

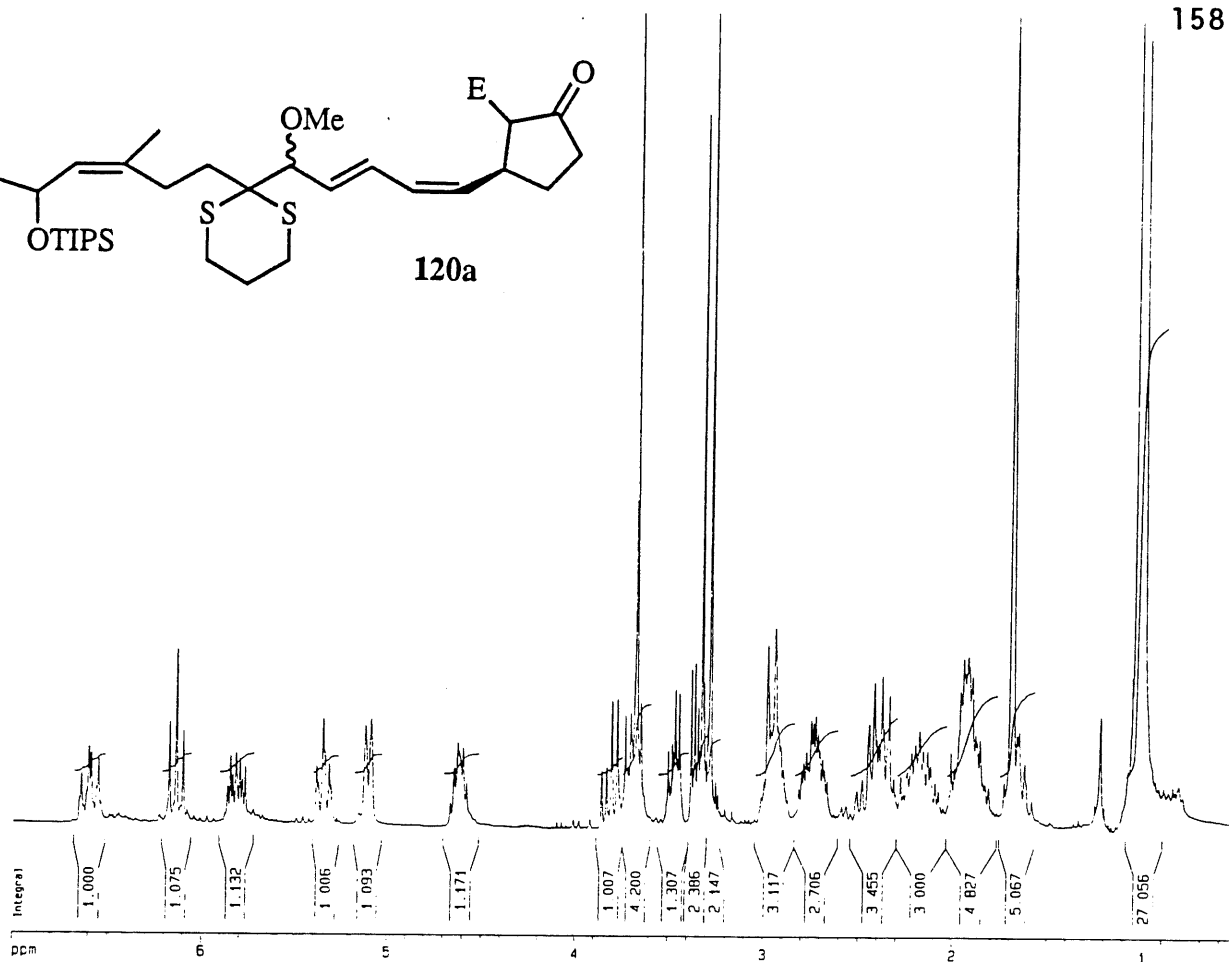
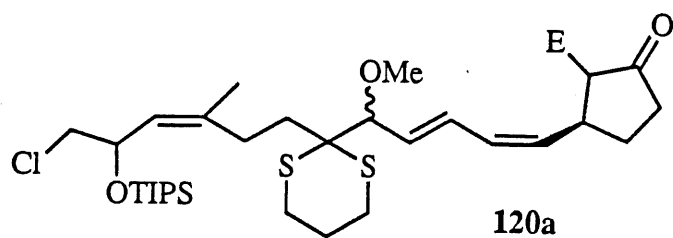




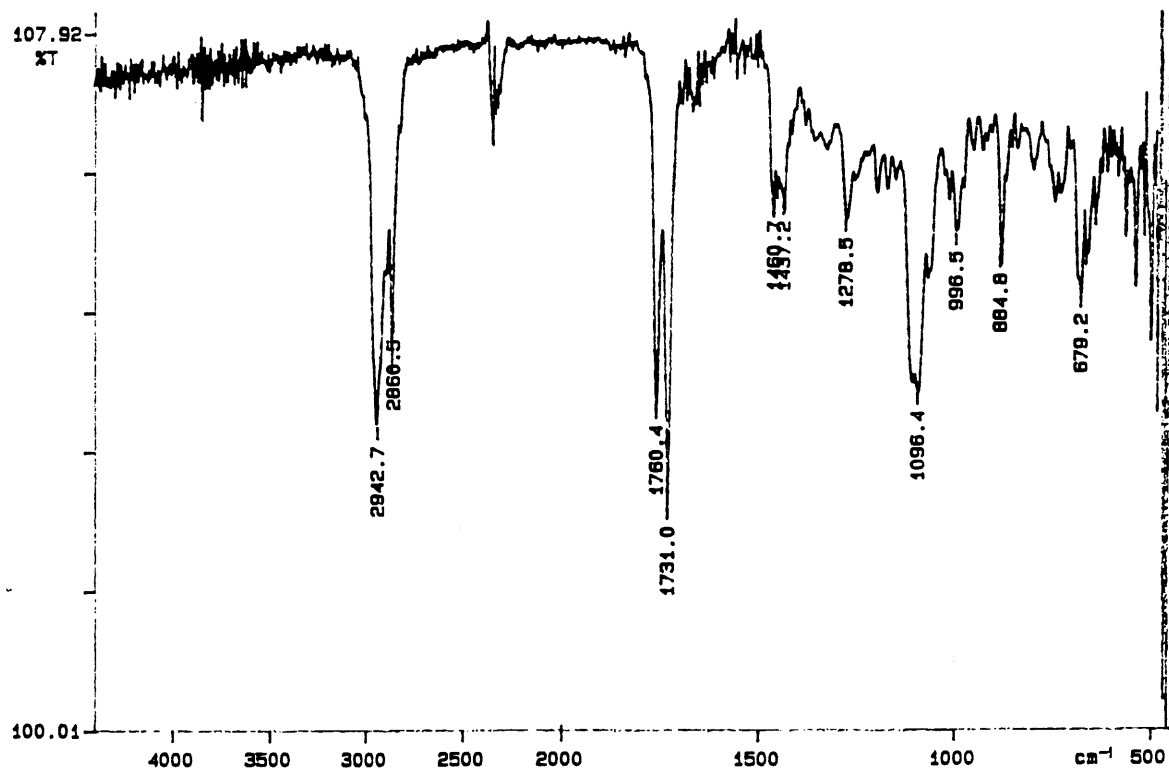


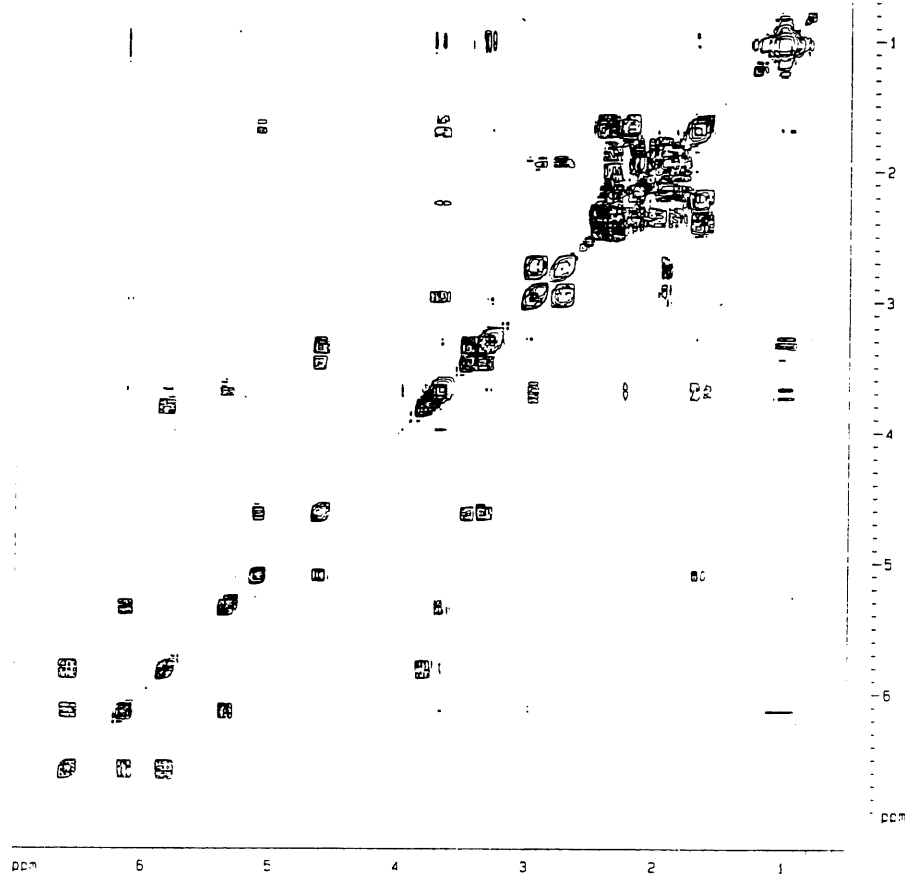
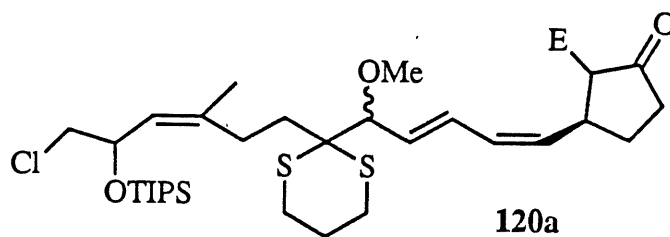
PERKIN ELMER





PERKIN ELMER





Current Job Parameters

NAME: 881581acss  
EXPNO: 1  
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_: 990306  
Time: 16 52  
INSTRUM: spect  
PROBHD: 5 mm N-1H/1H  
PULPROG: zgpg30  
TD: 2048  
SOLVENT: CDCl3  
NS: 1  
DS: 16  
SWH: 2997.602 MHz  
FIDRES: 1.463572 Hz  
AQ: 0.3416564 sec  
RG: 71.8  
DM: 186.800 usec  
DE: 8.00 usec  
TE: 300.2 K  
D0: 0.0000300 sec  
d13: 0.0000300 sec  
d1: 1.0000000 sec  
p1: 7.80 usec  
SF01: 300.1312000 MHz  
NUC1: 1H  
PUL1: 2.00 dB  
P18: 1000.00 usec  
CPH1: 0.00 Hz  
CPH2: 0.00 Hz  
CPH3: 10.00 Hz  
GPMAX1: sine 100  
D18: 0.0002000 sec  
PD: 3.80 usec  
CPH4: 0.00 Hz  
CPH5: 0.00 Hz  
CPH6: 10.00 Hz  
GPMAX2: sine 100  
TMO: 0.0003360 sec

F3 - Acquisition Parameters

NO: 1  
TD: 128  
SF01: 300.1312 MHz  
FIDRES: 23.418764 Hz  
SW: 9.988 dB

F2 - Processing Parameters

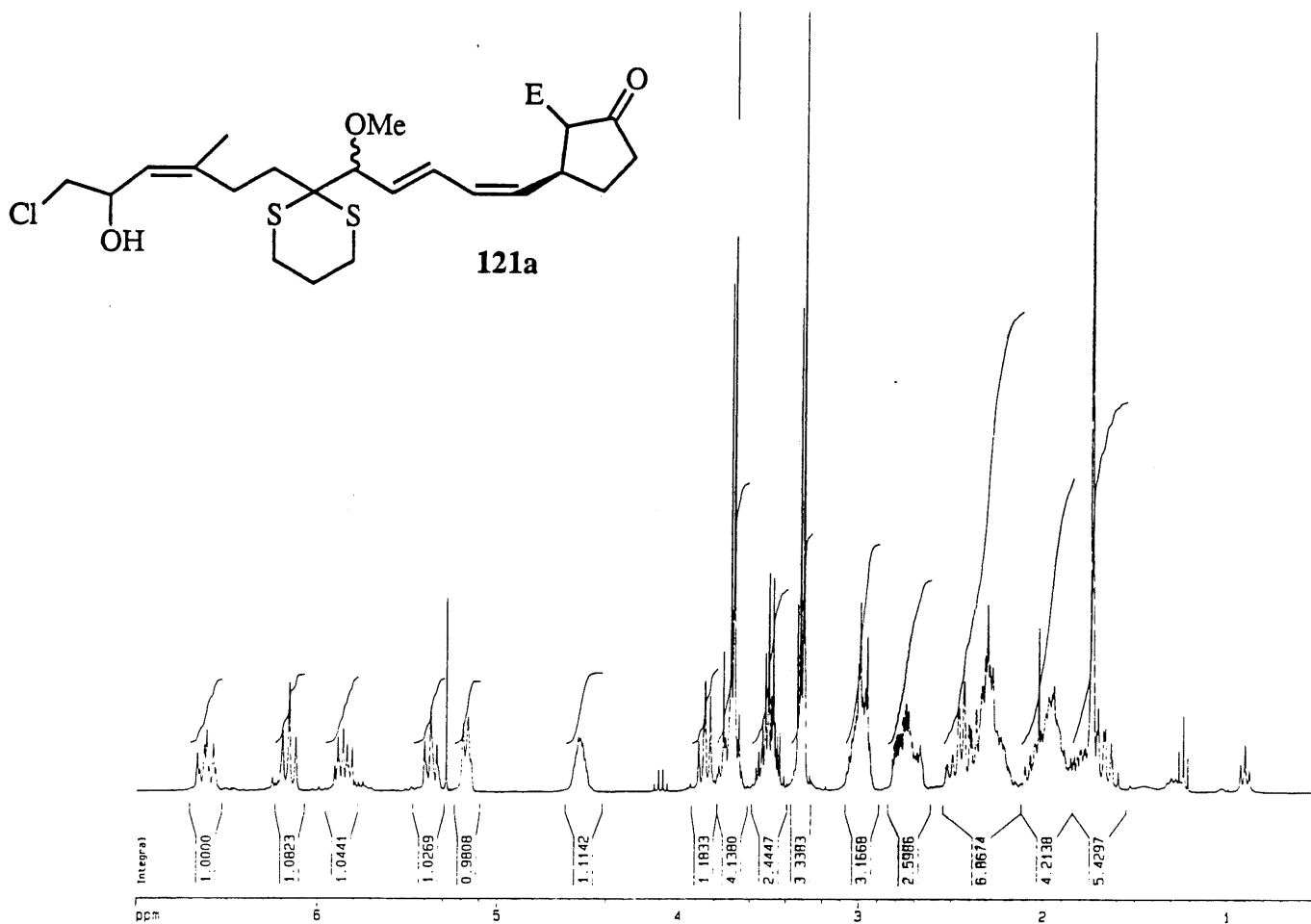
SF: 1024  
SF: 300.130053 MHz  
WCH: sine  
SSB: 0  
LB: 0.00 Hz  
GB: 0  
PC: 1.00

F3 - Processing Parameters

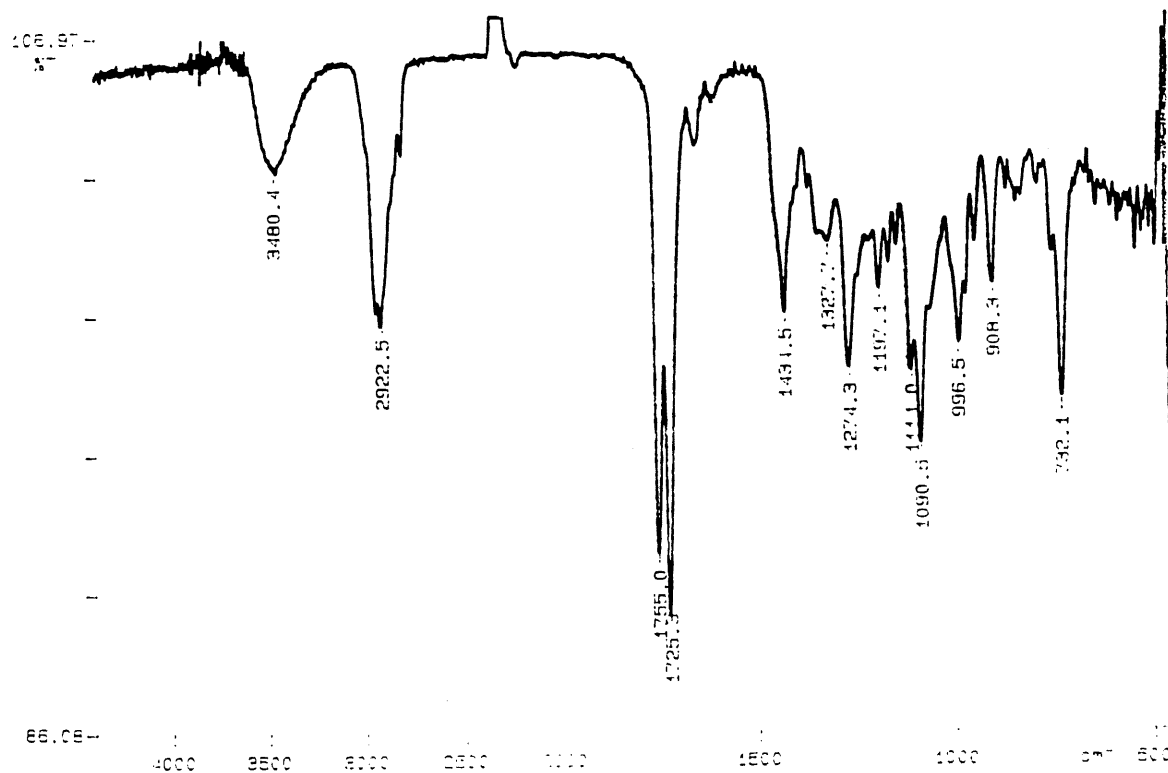
SF: 1024  
WCH: sine  
SSB: 0  
LB: 0.00 Hz  
GB: 0

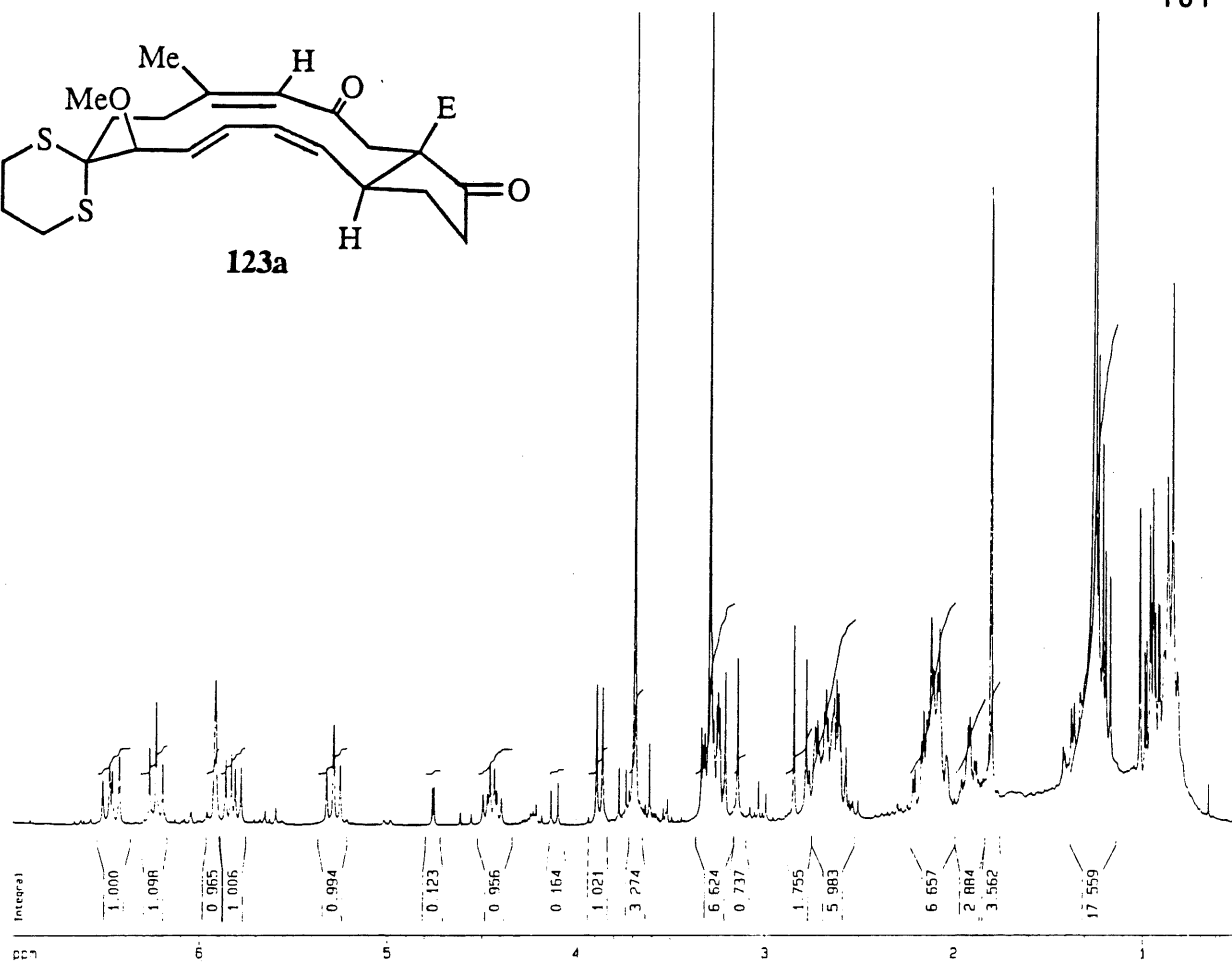
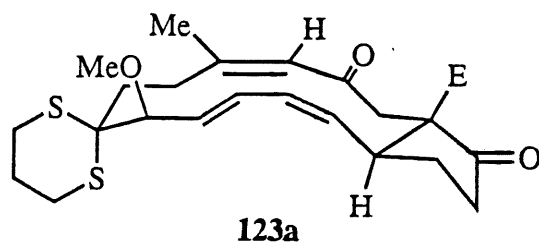
2D NMR c.c.t. parameters

CPD: 17.00 cm  
CPI: 17.00 cm  
F2D1: 7.001 dB  
F2D2: 2100.91 Hz  
F2D3: 0.500 dB  
F2D4: 150.01 Hz  
F2D5: 7.000 dB  
F2D6: 2100.91 Hz  
F2D7: 0.500 dB  
F2D8: 150.01 Hz  
F2D9: 0.38235 dB/cm  
F2D10: 114.75555 Hz/cm  
F2D11: 0.38235 dB/cm  
F2D12: 114.75555 Hz/cm

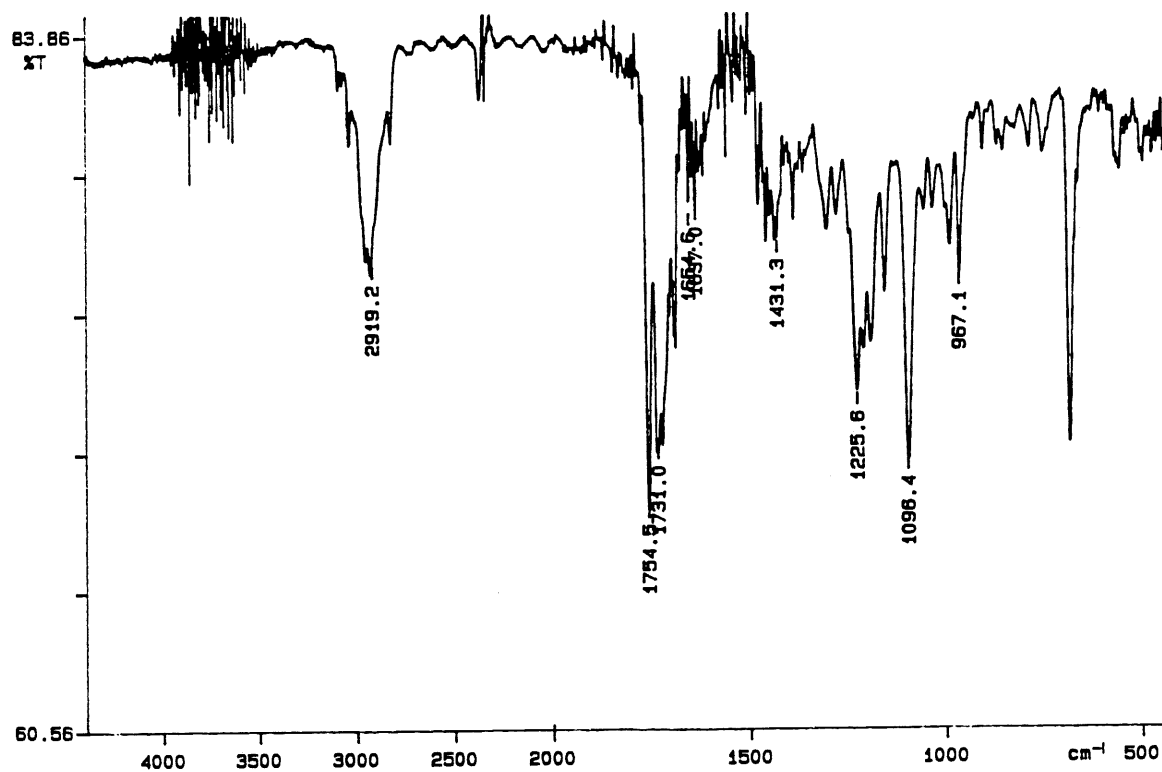


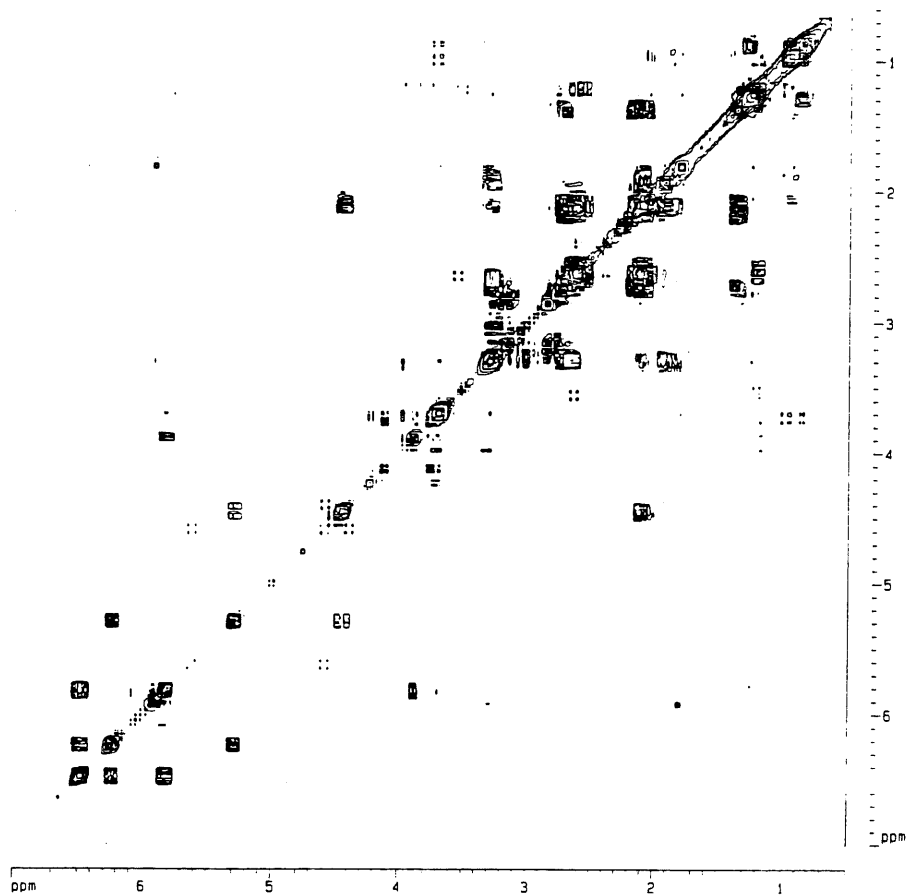
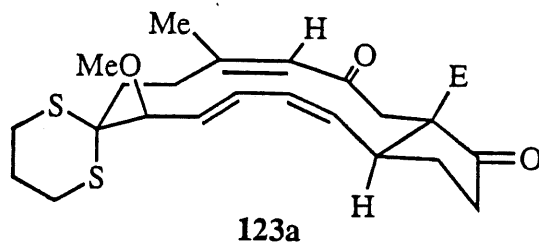
PERKIN ELMER





PERKIN ELMER





Current Data Parameters

NAME	12150300
EXPNO	1
PROCNO	1

F2 - Acquisition Parameters

Date_	990308
Time	18 09
INSTRUM	30001
PROBHD	5 mm H-111
PULPROG	zgpg30
TD	2048
SOLVENT	CDCl3
NS	1
DS	16
SWH	2997.602 MHz
FIDRES	1.403673 Hz
AQ	0.3418564 sec
RG	912.2
DW	166.800 usec
DE	6.00 usec
TE	300.2 K
RO	0.0000330 sec
el13	0.00000300 sec
D1	1.00000000 sec
P1	7.50 usec
SFO1	300.1312000 MHz
NAC1	1H
PL1	2.00 dB
PL16	1000.00 usec
GR1	0.00 s
GR11	0.00 s
GR12	10.00 s
OPH1	1.00
D16	0.00020000 sec
PO	3.80 usec
GR2	0.00 s
GR22	0.00 s
GR23	10.00 s
OPH12	1.00
INQ	0.0003360 sec

F1 - Acquisition Parameters

NO	1
TD	128
SFO1	300.1312 MHz
FIDRES	23.418764 Hz
SW	9.988 MHz

F2 - Processing parameters

SI	1024
SF	300.1300663 MHz
WDW	SINE
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0
PC	1.00

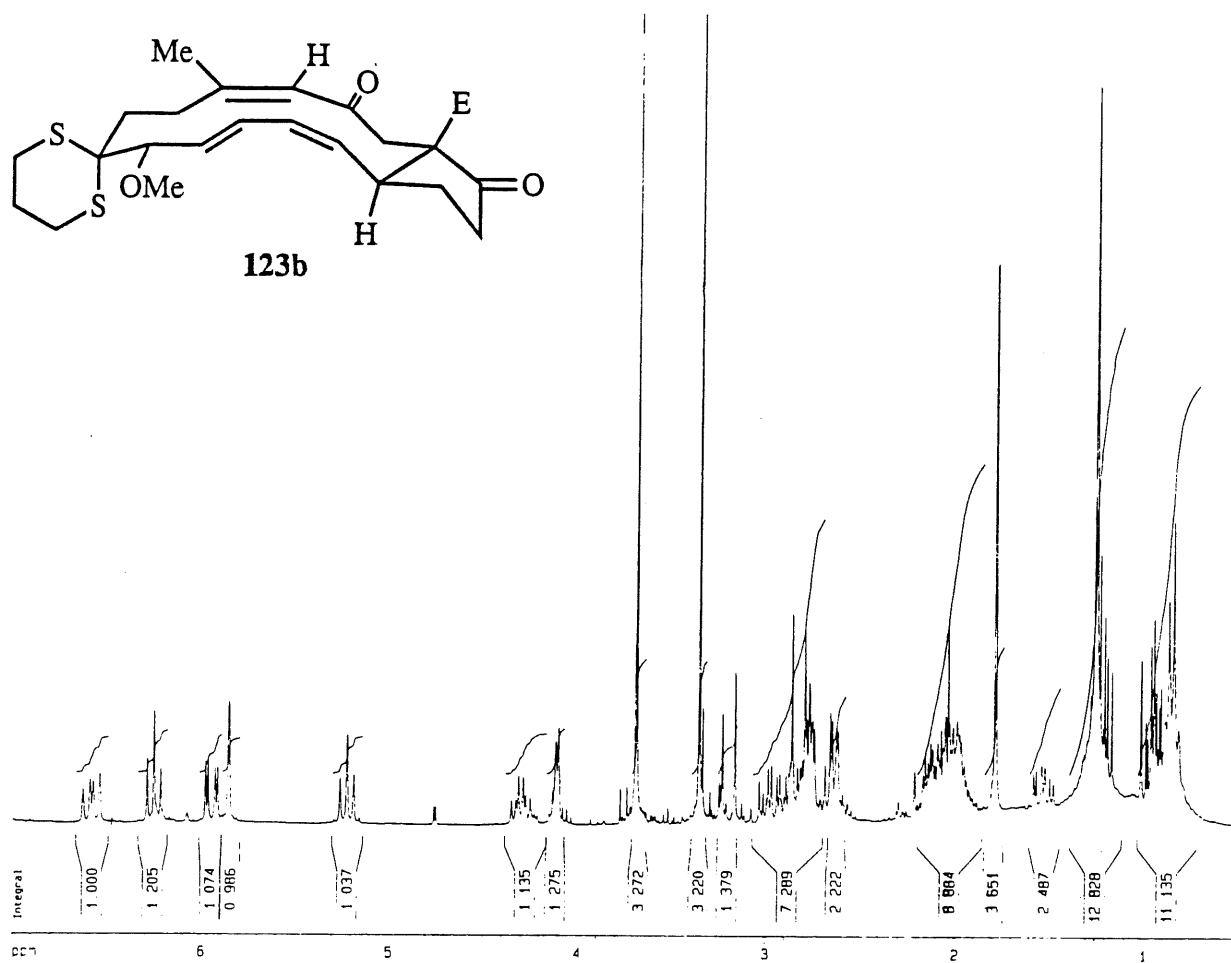
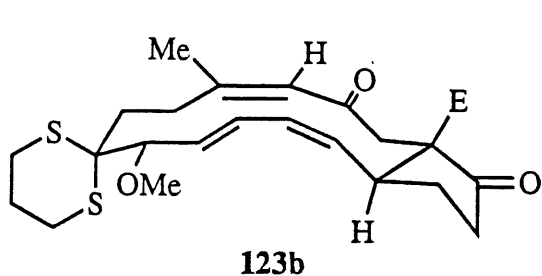
F1 - Processing parameters

SI	1024
MC2	0
SF	300.1300663 MHz
WDW	SINE
SSB	0
LB	0.00 Hz
GB	0

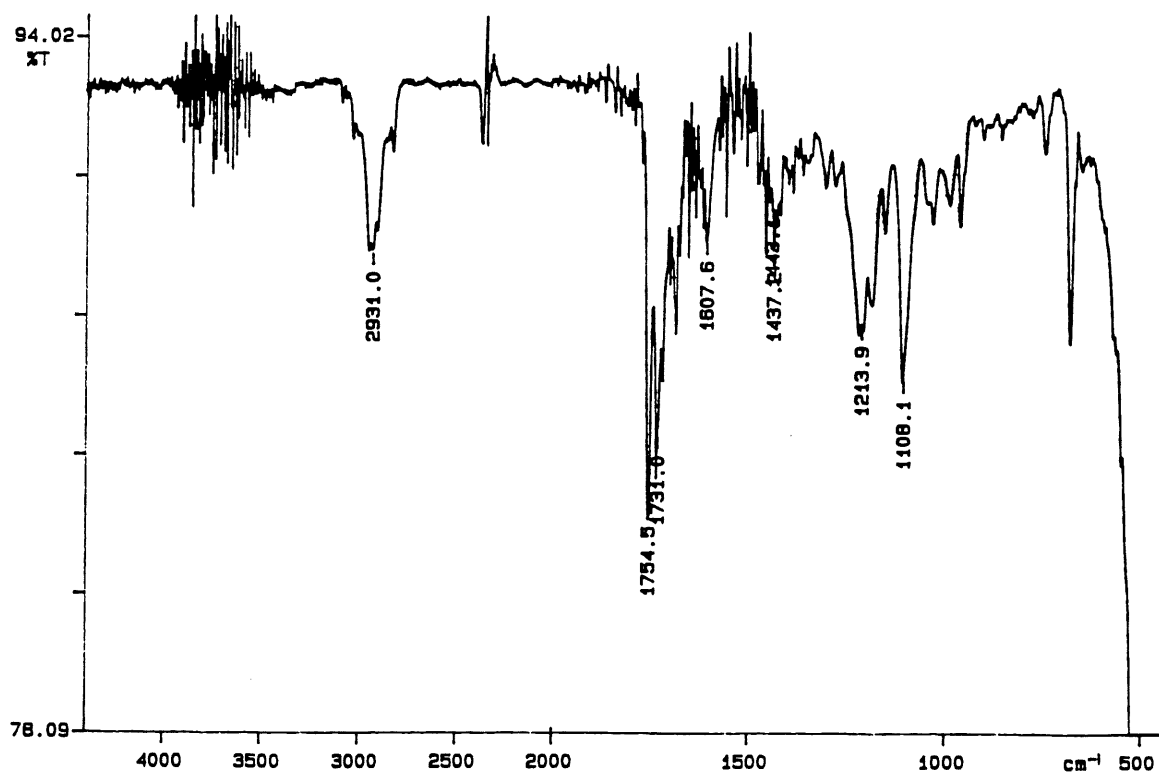
2D NMR Data Parameters

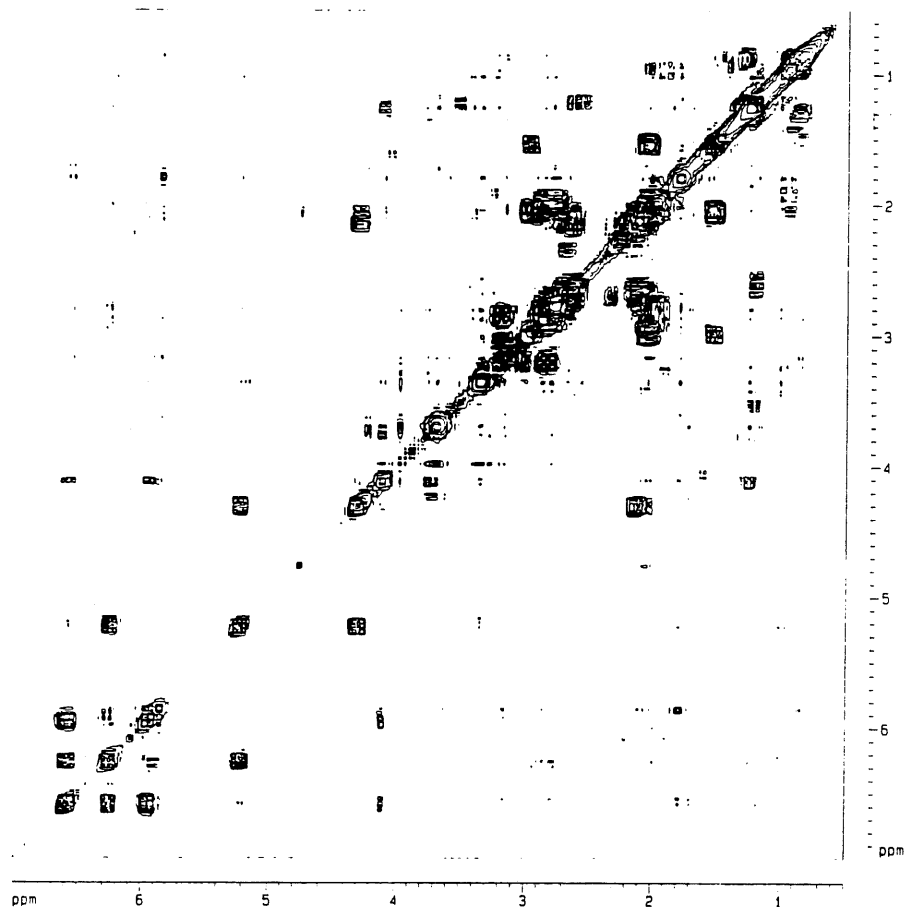
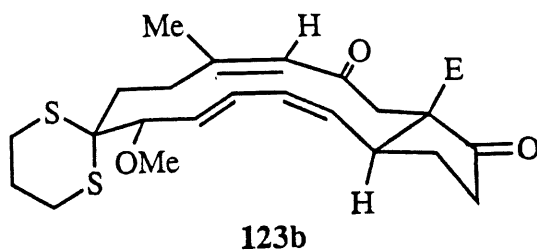
C2	17.00 Hz
C31	17.00 Hz
F2D.C	7.001 Hz
F2D.O	2101.18 Hz
F2H.I	0.495 Hz
F2H.I	148.64 Hz
F1D.O	7.001 Hz
F1D.O	2101.18 Hz
F1H.I	0.495 Hz
F1H.I	148.64 Hz
F2DCH	0.38269 MHz
F2HCH	114.85526 MHz
F1DCH	0.38269 MHz
F1HCH	114.85526 MHz





PERKIN ELMER





Current Data Parameters

NAME: 8158000000  
EXPNO: 1  
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_: 990308  
Time: 17:48  
INSTRUM: spect  
PROBHD: 5 mm HLL111111  
PULPROG: zgpg30  
TD: 2648  
SOLVENT: CDCl3  
NS: 1  
DS: 16  
SWH: 2597.602 MHz  
FIDRES: 1.463673 Hz  
AQ: 0.3416564 sec  
RG: 1024  
DA: 166.800 usec  
DE: 8.00 usec  
TE: 300.0 K  
DO: 0.0000300 sec  
OT: 0.0000300 sec  
Z1: 1.00000000 sec  
P1: 7.60 usec  
SF01: 300.1312000 MHz  
NUC1: 1H  
PL1: 2.00 dB  
P16: 1000.00 usec  
OP1: 0.00 Hz  
OP11: 0.00 Hz  
OP12: 0.00 Hz  
GPM1: sine 100  
D16: 0.00020000 sec  
PO: 3.80 usec  
OP12: 0.00 Hz  
OP12: 0.00 Hz  
OP12: 10.00 Hz  
GPM12: sine 100  
MD: 0.0003360 sec

F1 - Acquisition Parameters

MD: 1  
TD: 128  
SF01: 300.1312 MHz  
FIDRES: 23.418764 Hz  
SW: 9.988 MHz

F2 - Processing parameters

SI: 1024  
SF: 300.130063 MHz  
WDW: SINC  
SSB: 0  
LB: 0.00 Hz  
GB: 0  
PC: 1.00

F1 - Processing parameters

SI: 1024  
WDW: SINC  
SF: 300.130063 MHz  
WDW: SINC  
SSB: 0  
LB: 0.00 Hz  
GB: 0

2D NMR parameters

EX2: 17.00 cm  
EX1: 17.00 cm  
F2P0: 7.000 ppm  
F2C0: 2100.91 Hz  
F2P1: 8.500 ppm  
F2P1: 150.01 Hz  
F1P0: 7.000 ppm  
F1C0: 2100.91 Hz  
F1P1: 8.500 ppm  
F1P1: 150.01 Hz  
F2P0CH: 0.38235 ppm/cm  
F2P1CH: 114.75559 Hz/cm  
F1P0CH: 0.38235 ppm/cm  
F1P1CH: 114.75559 Hz/cm

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. S.A. Simpson, J.F. Tait. *Endocrinology* 50, 150 (1952)
2. S.A. Simpson, J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, T. Reichstein. *Experientia* 9, 333, (1953).
3. S.A. Simpson, J.F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. von Euw, J. Shindler, T. Reichstein. *Helv. Chim. Acta* 37, 1200, (1954).
4. a) A.P. Spence, E.B. Mason. *Human Anatomy and Physiology*, 2<sup>nd</sup> edition, Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., California, 1983.  
b) W.O. Foye. *Principles of Medicinal Chemistry*, 2<sup>nd</sup> edition, Lea & Febiger, Philadelphie, 1981.
5. a) J. Schmidlin, G. Anner, J.R. Billeter, A. Wettstein. *Experientia* 11, 365 (1955).  
b) A. Lardon, O. Schindler, T. Reichstein. *Helv. Chim. Acta* 40, 666 (1957).  
c) W.J. van der Burg, D.A. van Dorp, O. Schindler, C.M. Siegmann, S.A. Szpilfogel. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 77, 171 (1958).  
d) W.S. Johnson, J.C. Collins, R. Pappo, M.B. Rubin. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2585 (1958).  
f) J. Schmidlin, G. Anner, J.R. Billeter, K. Heusler, H. Uberwasser, P. Wieland, A. Wettstein. *Helv. Chim. Acta* 40, 1034, 1438, 2291 (1957).  
e) K. Heusler, P. Wieland, H. Ueberwasser, A. Wettstein. *Chimia* 12, 121 (1958).
6. E. Visher, J. Schmidlin, A. Wettstein. *Experientia* 12, 50 (1956).
7. F.A. Carey, R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry part B*, 3<sup>rd</sup> edition, Plenum Press, 284 (1990).
8. J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, 839 (1992).
9. P. Deslongchamps. *Pure Appl. Chem.* 64, 1831 (1992).
10. a) A. Marinier, P. Deslongchamps. *Tetrahedron Lett.* 29, 6215 (1988).  
b) A. Marinier, P. Deslongchamps. *Can. J. Chem.* 70, 2350 (1992).
11. M. Couturier. Thèse de doctorat, Université de Sherbrooke (1997).
12. P.R. Bird, J.S. Chadha. *Tetrahedron Lett.* 38, 4541 (1966).
13. S. Flizar, R.F. Hudson, G. Salvadori. *Helv. Chim. Acta* 46, 1580 (1963).
14. E.W. Collington, A.I. Meyers. *J. Org. Chem.* 36, 3044 (1971).
15. W.A. Nugent, F.W. Hobbs. *J. Org. Synth.* 66, 52 (1988).
16. G. Stork, K. Zhao. *Tetrahedron Lett.* 30, 2173 (1989).
17. M.E. Jung, L.A. Light. *Tetrahedron Lett.* 23, 3851 (1982).

18. a) E.J. Corey, M. Ishiguro. *Tetrahedron Lett.* 30, 2745 (1979).  
b) R.V. Stevens, K.T. Chapman, C.A. Stubbs, W.W. Tam, K.F. Albizati. *Tetrahedron Lett.* 23, 4647 (1982).  
c) Y. Ueno, M. Okawara. *Tetrahedron Lett.* 50, 4597 (1976).  
d) J.H. Babler, M.J. Martin. *J. Org. Chem.* 42, 1799 (1977).
19. La structure est reproduite de la thèse de Michel Couturier (11).
20. W. Carruthers. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press (1990).
21. L. Barriault. Thèse de doctorat. Université de Sherbrooke (1998).
22. T.H. Chan, M.A. Brook, T. Chaly. *Synthesis* 203 (1983).
23. J.D. Bacha, J.K. Kochi. *J. Org. Chem.* 33, 83 (1968).
24. R. Bonjouklian, R.A. Ruden. *J. Org. Chem.* 42, 4095 (1977).
25. Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa. *J. Org. Chem.* 43, 1011 (1978).
26. M. Sobukawa, M. Nakajima, K. Koga. *Tetrahedron Asym.* 1, 295 (1990).
27. R. Shirai, K. Aoki, D. Sato, H.D. Kim, M. Murakata, T. Yasukata, K. Koga. *Chem. Pharm. Bull.* 42, 690 (1994).
28. P.A. Grieco, M. Nishizawa, N. Marinovic. *J. Am. Chem. Soc.* 98, 2585 (1976).
29. E. Urban, G. Knühl, G. Helmchen. *Tetrahedron Lett.* 40, 7229 (1995).
30. E. Bourque, M. Grenon, S. Laliberté, P. Deslongchamps. *Syn. Lett.* (1999).
31. G. Helmchen, A. Selim, D. Dorsch, I. Taufer. *Tetrahedron Lett.* 24, 3213 (1983).
32. a) G.H. Posner. *Org. React.* 19, 1 (1972).  
b) B.H. Lipshutz, S. Sengupta. *Org. React.* 41, 135 (1992).
33. S. Tsuboi, T. Masuda, A. Takeda. *J. Org. Chem.* 47, 4478 (1982).
34. S.L. Schreiber, S.D. Meyer, T. Miwa, M. Nakatsuka. *J. Org. Chem.* 57, 5058 (1992).
35. L.E. Overman, G.F. Taylor, C.B. Petty, P.J. Jessup. *J. Org. Chem.* 43, 2164 (1978).
36. E.J. Corey, G.S. Schmidt. *Tetrahedron Lett.* 5, 399 (1979).
37. a) B.T. Gröbel, D. Seebach. *Synthesis* 357 (1977).  
b) P.C.B. Page, M.B. van Niel, J.C. Prodger. *Tetrahedron* 45, 7643 (1989).
38. A. Armstrong, L.H. Jones, P.A. Barsanti. *Tetrahedron Lett.* 39, 3337 (1998).
39. K. Omura, A.K. Sharma, D. Swern. *J. Org. Chem.* 87, 957 (1976).
40. Y.L. Dory, C. Ouellet, S. Berthiaume, A. Favre, P. Deslongchamps. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 131, 121 (1994).
41. a) G. Neef, U. Eder, A. Seeger, R. Wiechert. *Chem. Ber.* 113, 1184 (1980).  
b) A.R. Daniewski, W. Wojciechowska. *Synthesis* 133 (1984).  
c) L. Nédélec, V. Torelli, M. Hardy. *J.C.S. Chem. Comm.* 774 (1981).

- d) M. Fétizon, P. Goulaouic, I. Hanna. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1107 (1990).
- e) S.Solyom, K. Szilagy, L. Toldy. *Liebigs Ann. Chem.* 153 (1987).
- 42. G. Rosenkranz, O. Mancera, J. Gatica, C. Djerassi. *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4077 (1950).